Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Johnson & Johnson

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 10
Abkürzungsverzeichnis 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 33
4.2.1 Fragestellung 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 49
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte 51
4.2.5.2.2.1 Mortalität 55
4.2.5.2.2.1 Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität 55
4.2.5.2.2.2 Sicherheit und Verträglichkeit 71
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen 78
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik 79
4.2.5.3 Meta-Analysen 82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 101
4.3.1.2.1.1 Studiendesign 113
4.3.1.2.1.2 Studienpopulation 117
4.3.1.2.1.3 Intervention 118
4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie 119
4.3.1.2.1.5 Nachbeobachtungszeiten, Studien- und Therapieabbrüche 122
4.3.1.2.1.6 Wichtige Protokollabweichungen 124
4.3.1.2.1.7 Analysezeitraum 125
4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika 125
4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext 127
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 127
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 129
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 130
4.3.1.3.1.1 Mortalität 133
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Symptomatische Remission und Mukosaheilung 133
4.3.1.3.1.3 Morbidität - PROMIS-29 Symptomskalen 145
4.3.1.3.1.4 Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 7a 156
4.3.1.3.1.5 Morbidität - PGIC 162
4.3.1.3.1.6 Morbidität - CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen 167
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IBDQ (einschließlich Subdomänen) 171
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 181
4.3.1.3.1.9 Sicherheit und Verträglichkeit - RCT 188
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 209
4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen 210
4.3.1.3.2.1 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen 214
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität 226
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität 226
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität 236
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit 248
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 250
4.3.2 Weitere Unterlagen 251
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 251
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 251
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 251
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 252
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 252
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 254
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 254
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 255

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 255
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 255
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 256
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 257
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 258
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 258
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 258
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 258
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 259
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 259
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 259
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 260
4.3.2.3.3.3 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 260
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 260
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 260
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 262
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 272
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 272
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 272
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 272
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 272
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 273
4.6 Referenzliste 274
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 287
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 293
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 295
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 296
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 316
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 349
Anhang 4-G : Definitionen der UE von besonderem Interesse (AESI) 371

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 19
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens 25
Tabelle 4-3. Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-4: Patienten- und klinisch relevante Endpunkte 51
Tabelle 4-5: Mayo Score 56
Tabelle 4-6: Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit 71
Tabelle 4-7: MedDRA Codierung 77
Tabelle 4-8: Analyse-Populationen der Studie VEGA 79
Tabelle 4-9: Schwellenwerte und MCIDs Studie VEGA 81
Tabelle 4-10: Subgruppen für die Studie VEGA 84
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-19: Einfluss und Mitigationsmaßnahmen der COVID-19 Pandemie auf die Studie VEGA 115
Tabelle 4-20: Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide in der Studie VEGA gemäß Studienprotokoll 119
Tabelle 4-21: Mediane Nachbeobachtungszeiten in Wochen der Studie VEGA 122
Tabelle 4-22: Studien- und Therapieabbrüche in der Studie VEGA 123
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Symptomatische Remission 133
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Symptomatische Remission* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population 136
Tabelle 4-28: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SF Score* für die ITT-Population 137
Tabelle 4-29: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *RB Score* für die ITT-Population 138
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Morbidität – *Symptomatische Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38 139
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Morbidität – *Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38 140
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Mukosaheilung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die Population unter Behandlung und die ITT-Population 142
Tabelle 4-34: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die ITT-Population 143
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Morbidität –*Endoskopische Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38 144
Tabelle 4-36: Operationalisierung von PROMIS-29 145
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PROMIS-29* (einschließlich Schmerzintensität NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*) für die Population unter Behandlung und die ITT-Population 147
Tabelle 4-39: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT-Population der Studie VEGA 148
Tabelle 4-40: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fatigue* für die ITT-Population der Studie VEGA 149
Tabelle 4-41: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schlafstörungen* für die ITT-Population der Studie VEGA 150
Tabelle 4-42: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzintensität NRS* für die ITT-Population der Studie VEGA 151
Tabelle 4-43: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Physische Funktion* für die ITT-Population der Studie VEGA 152
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS-29 Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38 154
Tabelle 4-45: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a 156

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Fatigue SF-7a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....157
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population....158
Tabelle 4-48: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT-Population der Studie VEGA....159
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS Fatigue SF-7a* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38....160
Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGIC....162
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGIC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....163
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population....164
Tabelle 4-53: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT-Population....165
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Morbidität –*PGIC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38....166
Tabelle 4-55: Operationalisierung von CU-bedingten Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen....167
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials *(CU-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....168
Tabelle 4-57: Ergebnisse für *CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* und *CU-bedingte Operationen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....169
Tabelle 4-58: Operationalisierung von IBDQ (einschließlich Subdomänen)....171
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....172
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich Subdomänen) für die Population unter Behandlung und die ITT-Population....173
Tabelle 4-61: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT-Population....174
Tabelle 4-62: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT-Population....175
Tabelle 4-63: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT-Population....176
Tabelle 4-64: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT-Population....177
Tabelle 4-65: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT-Population....178
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Morbidität –*IBDQ* (*einschließlich Subdomänen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38....179

Tabelle 4-67: Operationalisierung der PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 181
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....182
Tabelle 4-69: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 - Depressivität* für die ITT-Population 183
Tabelle 4-70: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Angst* für die ITT-Population 184
Tabelle 4-71: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT-Population....185
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Morbidität *–PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38....186
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)....188
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....191
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *C-SSRS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....192
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *C-SSRS* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population....193
Tabelle 4-77: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50 194
Tabelle 4-78: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50....195
Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Gesamtrate UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50....197
Tabelle 4-80: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führten*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50....198
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Maligne Tumoren (SMQ)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50....200
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen und schwerwiegende Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50 201
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38....203

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – COVID-19* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50 204

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50 206

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50 207

Tabelle 4-87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 211

Tabelle 4-88: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (1/8) 214

Tabelle 4-89: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (2/8) 215

Tabelle 4-90: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (3/8) 217

Tabelle 4-91: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (4/8) 218

Tabelle 4-92: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (5/8) 219

Tabelle 4-93: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (6/8) 220

Tabelle 4-94: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (7/8) 221

Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (8/8) 223

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Symptomatische Remission;* Studie VEGA, Woche 38 226

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore;* Studie VEGA, Woche 38 227

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Endoskopische Verbesserung;* Studie VEGA, Woche 38 230

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Symptomskalen;* Studie VEGA, Woche 38 232

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PGIC;* Studie VEGA, Woche 38 234

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *IBDQ;* Studie VEGA, Woche 38 236

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;* Studie VEGA, Woche 38 243

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Gesamtrate UE;* Studie VEGA, Woche 50 248

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt PT Kolitis Ulcerosa *Gesamtrate UE;* Studie VEGA, Woche 50 249
Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT....250
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche....252
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden....252
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>....253
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche....253
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche....253
Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien....256
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....256
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>....257
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....257
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....259
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen....259
Tabelle 4-117: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens....263
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens....272
Tabelle 4-119: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel....296
Tabelle 4-120: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....297
Tabelle 4-121: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VEGA....316
Tabelle 4-122 (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VEGA....350

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Therapieziele in den CED gemäß STRIDE-II Empfehlungen 55
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Abbildung 4-3: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SF Score* für die ITT-Population 137
Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *RB Score* für die ITT-Population 138
Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die ITT-Population 143
Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT-Population der Studie VEGA 149
Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fatigue* für die ITT-Population der Studie VEGA 150
Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schlafstörungen* für die ITT-Population der Studie VEGA 151
Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzintensität NRS* für die ITT-Population der Studie VEGA 152
Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Physische Funktion* für die ITT-Population der Studie VEGA 153
Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT-Population der Studie VEGA 160
Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT-Population 165
Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT-Population 175
Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT-Population 176
Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT-Population 177
Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT-Population 178
Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT-Population 179
Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 - Depressivität* für die ITT-Population 184
Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Angst* für die ITT-Population 185

Abbildung 4-20: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT-Population.....186
Abbildung 4-21: Flow Chart Studie CNTO1959UCO2002 (VEGA).....348

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Abdominal Pain
AP-NRS	Abdominal Pain Numerical Rating Scale
ASA	Amniosalicylsäure
ASMP	Plan zur Überwachung der Sicherheit erwarteter Ereignisse (Anticipated Events Safety Monitoring Plan)
AST	Aspartataminotransferase
AZA	Azathioprin
bid	Zweimal täglich (lat. bis in die)
BMI	Body Mass Index
BSFS	Bristol Stool Form Scale
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
ECCO	European Crohn’s and Colitis Organisation
ER	Notaufnahme (emergency room)
CCFA	Crohn's and Colitis Foundation of America
CED	Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature-Datenbank
CTIS	Clinical Trials Information System der EMA
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRP	c-reaktives Protein

Abkürzung	Bedeutung
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CU	Colitis ulcerosa
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU-CTR	European Clinical Trials Register
EudraCT	Eudra Clinical Trial
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions 5 Levels
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOL	Golimumab
GUS	Guselkumab
HLT	Übergeordneter Begriff (High Level Term)
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IA	Interimsanalyse (Interim Analysis)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICE	Interkurrentes Event (intercurrrent event)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IgG1λ	ImmunglobulinG1-Lambda
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i.v.	intravenös
IWRS	interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
JAK	Janus Kinase
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LTE	Long Term Extension
MACE	Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event)
MC	Morbus Crohn
MCID	Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MP	Mercaptopurin
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MID	Minimal Important Difference.
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPD	Protokollverletzung (Major Protocol Deviation)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Ereignisse

Abkürzung	Bedeutung
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
n. d.	nicht durchgeführt
Nr.	Nummer
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale)
OR	Odds Ratio
PBMC	Periphere Blutmononukleäre Zelle (peripheral blood mononuclear cell)
PCS	Physischer Komponenten-Summenwert (Physical Component Summary)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impresisons Severity
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement System
PROMIS-29	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile
PROMIS-Fatigue-SF-7a	PROMIS Fatigue Short Form 7a
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
q4w	Alle 4 Wochen
q8w	Alle 8 Wochen
RB	Rektale Blutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index

Abkürzung	Bedeutung
SCDAI	Short Crohn's Disease Activity Index
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF	Kurzfragebogen (Short Form)
SF	Stuhlfrequenz
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class)
sog.	so genannt
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events)
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Modul 4C beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1-3). Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab ist die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für die frühe Nutzenbewertung wurden vom G-BA die folgenden 2 Teilanwendungsgebiete festgelegt (4, 5):

- **Teilanwendungsgebiet A:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

- **Teilanwendungsgebiet B:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine Biologikatherapie (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten ergibt sich aus dem letzten Beschluss im gleichen Anwendungsgebiet vom 20.02.2025 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Risankizumab (5).

Für das **Teilanwendungsgebiet A:**

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Für das **Teilanwendungsgebiet B**:

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien, die für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in den zu bewertenden Teilanwendungsgebieten geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien prädefiniert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	**E1**	Erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die A: auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. B: auf eine Biologika-therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	**A1**	Studien-population nicht dem zugelassenen Anwendungs-gebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fach-information (1-3)
Intervention und Dosierung	**E2**	Guselkumab in der empfohlenen Standard-dosierung zu diesem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	**A2**	Intervention abweichend, Dosierung abweichend	Konsistenz der Intervention und Dosierung mit der Fachinformation (1-3)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Vergleichstherapie	**E3**	Für Teilpopulation A: • Adalimumab oder • Golimumab oder • Infliximab oder • Ozanimod oder • Ustekinumab oder • Vedolizumab Für Teilpopulation B: • Adalimumab oder • Filgotinib oder • Golimumab oder • Infliximab oder • Ozanimod oder • Tofacitinib oder • Ustekinumab oder • Vedolizumab	**A3**	Vergleichs-therapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem letzten in dieser Indikation veröffentlichten Beschluss (5)
Endpunkte	**E4**	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten End-punkts zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezog ene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	**A4**		Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35a Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (6)
Studiendesign	**E5**	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	**A5**	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherhe it dar (6)
Studiendauer	**E6**	Mindestens 24 Wochen	**A6**	Studiendauer <24 Wochen	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung (4)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Publikationstyp [a]	**E7**	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppel-publikation mit Mehrinformation	**A7**	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (6)
Studienstatus	**E8**	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	**A8**	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Sprache	**E9**	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	**A9**	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

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

Die Studie VEGA wird anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Aussagekraft der Studie VEGA wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet (6). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie VEGA.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungs-sequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppen-zuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

- Auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention To Treat -(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A (erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) werden im direkten Vergleich mit der zVT Golimumab auf Basis der Studie VEGA bewertet. Bei der Studie VEGA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-IIa-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU im Vergleich zu Guselkumab und Golimumab, jeweils als Monotherapie. Da die Kombinationstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, steht der Vergleich der beiden Monotherapie-Arme mit Guselkumab oder Golimumab im Vordergrund.

Die Studienteilnehmer der Studie VEGA erhalten bis einschließlich Woche 34 die Studienmedikation. Die Wirksamkeitsendpunkte werden zu Woche 38 ausgewertet, mit Ausnahme der Bristol Stool Form Scale (BSFS). Diese wird in der Studie VEGA nur bis Woche 12 erhoben. Da die Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet gemäß G-BA 24 Wochen beträgt (4), wird der Endpunkt nicht für das Dossier ausgewertet. Sicherheit und Verträglichkeit sowie CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen werden im Rahmen des Safety-Follow-ups bis Woche 50 weiter erhoben. Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden in der Studie VEGA bis Woche 38 bzw. bis Woche 50 (Safety Follow-up-Phase) erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden (*UE, die zum Tod führen*).

Morbidität

- *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Stuhlfrequenz* (SF) und *Rektale Blutungen* (RB) zu Woche 38
- *Mukosaheilung* (operationalisiert als *Endoskopische Verbesserung*) zu Woch 38
- *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 (PROMIS-29)* Symptomskalen (*Physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung*) und *Schmerzintensität als NRS* zu Woche 38
- *PROMIS Fatigue Short Form (SF-) 7a* zu Woche 38

- *Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten* (Patient's Global Impression of Change, *PGIC)* zu Woche 38

- *CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen* zu Woche 50

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ),* einschließlich Subdomänen zu Woche 38

- *PROMIS-29* Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten*) zu Woche 38

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

- C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) zu Woche 50

Teilanwendungsgebiet B

Für das Teilanwendungsgebiet B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) wurde keine direktvergleichende Studie gegen die zVT identifiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab in der Teilpopulation B wird zusammenfassend anhand der Zulassungsstudie QUASAR beschrieben (7).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation A

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A (erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und aktiv-(Golimumab) kontrollierten Studie VEGA. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert.

Tabelle 4-2 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zu Woche 38 (Wirksamkeitsendpunkte) und Woche 50 (Sicherheit und Verträglichkeit). Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität
UE, die zum Tod führten 1,4% vs. 0% RR: NA [NA; NA] NA
Morbidität
Mukosaheilung
32,4% vs. 23,6% RR: 1,38 [0,81; 2,33]; p=0,2359
Symptomatische Remission
70,4% vs. 61,1% RR: 1,15 [0,91; 1,46]; p=0,2397
Symptomatische Remission – Rektale Blutung Subscore 0
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337
Symptomatische Remission – Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1
81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20
47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377
PROMIS-29 - Weitere Symptomskalen (einschließlich Schmerzintensität NRS)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert ≥8,07
47,9% vs. 37,5% RR: 1,28 [0,87; 1,88]; p=0,2130
PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)
88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)
PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340
CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen zu Woche 50
1,4% vs. 1,4% RR: 1,01 [0,06; 16,46]; p=0,9932
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51
67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359
IBDQ (einschließlich Subdomänen)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Verträglichkeit
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 50
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Signifikante SOC (Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Signifikante PT
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Colitis ulcerosa Gesamt UE 5,6% vs. 23,6% RR: 0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060
UE von besonderem Interesse (einschließlich C-SSRS)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus Quelle: (8)

Mortalität

Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie VEGA verstarb ein Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm an COVID-19. Das Ereignis trat 56 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auf und ereignete sich während einer Hospitalisierung für ein davon unabhängiges SUE (Gastrointestinale Hämorrhagie). Beide Ereignisse (Gastrointestinale Hämorrhagie und COVID-19) wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft (9).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten Mukosaheilung, Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten Rektale Blutungen und Stuhlfrequenz), den Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS), dem PGIC sowie den CU-bedingten Hospitalisierungen abgeleitet.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Symptomatische Remission (einschließlich Subkomponenten Rektale Blutungen (0) und Stuhlfrequenz (0 oder 1)) und Mukosaheilung

Der Endpunkt Stuhlfrequenz ist operationalisiert als ein SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38, ohne dass im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung vorliegt. Für den Endpunkt Stuhlfrequenz zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434). Ein SF-Score von 0 oder 1 übersetzt sich konkret in eine normale oder leicht erhöhte (1-2 mehr als normal) Anzahl an täglichen Stuhlgängen, wobei der höchstmögliche SF-Score von 3 definiert ist, als 5 oder mehr Stuhlgänge als normal. Zu Baseline lag bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie VEGA ein SF-Score von 3 vor und weitere rund 40% der Studienteilnehmer hatten zu Baseline einen SF-Score von 2. Somit lag bei einem Großteil der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie eine schwere bis schwerwiegende Symptomatik vor. Unter Guselkumab hatten 81,7% der Studienteilnehmer zu Woche 38 einen SF-Score von 0 oder 1 und erreichten damit eine vollständige bzw. weitgehende Reduktion des Symptoms, verglichen mit 66,7% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Der Endpunkt Rektale Blutungen ist operationalisiert als ein RB-Score von 0 zu Woche 38. Für den Endpunkt Rektale Blutungen zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337). Ein RB-Score von 0 bedeutet konkret, dass kein Blut im Stuhl sichtbar ist, wobei der höchstmögliche RB-Score von 3 definiert ist, als Stühle, die ausschließlich aus Blut bestehen und bei einem Score von 2 meistens offensichtliches Blut in den Stühlen sichtbar ist.

Zu Baseline lag bei rund 65,7% der Studienteilnehmer im Guselkumab- und Golimumab-Arm der Studie VEGA ein RB-Score von 2 oder 3 vor. Somit lag bei einem Großteil der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie eine schwere bis schwerwiegende Symptomatik vor.

Unter Guselkumab hatten 78,9% der Studienteilnehmer zu Woche 38 einen RB-Score von 0 und erreichten damit eine vollständige Reduktion des Symptoms, verglichen mit 62,5% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Für die Symptomatische Remission, operationalisiert als Anteil der Studienteilnehmer, die zu Woche 38 sowohl einen SF Score von 0 oder 1 (ohne Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline) und einem RB-Score von 0 erreichen, liegt ein numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab vor. Unter Guselkumab erreichten 70,4% der Studienteilnehmer zu Woche 38 eine Symptomatische Remission und damit eine vollständige bzw. weitgehende Symptomfreiheit, verglichen mit 61,1% der Studienteilnehmer unter Golimumab. Die Ergebnisse werden gestützt durch einen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab im Endpunkt Mukosaheilung (32,4% vs. 23,6%).

PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20

Für den Endpunkt PROMIS-29 - Schlafstörungen, operationalisiert als eine Verbesserung des T-Scores um ≥6,20, zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377); unter Guselkumab erreichten 47,9% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 30,6% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Schlafstörungen werden in verschiedenen Untersuchungen von mehr als der Hälfte der CU-Patienten berichtet und sind ein häufig auftretendes Symptom der CU (10-13). In den Patienteninterviews, die von Dubinsky et al. (10) durchgeführt wurden, traten entsprechende Beschwerden insbesondere während aktiver Krankheitsschübe auf. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Kappelman et al., die anhand einer Kohorte von über 3394 CU-Patienten einen signifikanten Unterschied in der PROMIS-29 Schlafstörungen Skala zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Patienten in Remission gezeigt haben (14). Der signifikante Vorteil der Therapie mit Guselkumab in der PROMIS-29 Skala „Schlafstörungen“ gegenüber Golimumab ist somit Ausdruck einer patientenrelevanten Reduktion der Krankheitsaktivität der CU.

Die weiteren Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 sowie der PROMIS Fatigue SF-7a zeigen konsistent numerische Vorteile für Guselkumab.

PGIC (Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten)

Der PGIC oder die *Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten* ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommene Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer CU-Erkrankung auf einer 7-Punkte Skala (von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter") im Vergleich zu Baseline bewertet werden kann.

Für den Endpunkt *PGIC* liegen Auswertungen mit 2 verschiedenen präspezifizierten MCIDs zu Woche 38 vor. Für die Verbesserung um ≥1 (entspricht den Antwortkategorien ein wenig besser/mäßig besser oder viel besser) zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234); unter Guselkumab erreichten 88,7% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 73,6% der Studienteilnehmer unter Golimumab. Für die Verbesserung um ≥2 (entspricht den Antwortkategorien mäßig besser oder viel besser) zeigt sich zu Woche 38 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340); unter Guselkumab erreichten 78,9% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 62,5% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Zusammenfassung Morbidität

Durchfälle, schmerzhafter Stuhldrang und blutiger Stuhl, die bis zur Inkontinenz führen können, gehören zu den typischen Symptomen der CU (15). Die Symptome der CU stellen dabei eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und haben weitreichende Einschränkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (11, 16). Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass Guselkumab signifikant häufiger zu vollständigen bzw. weitgehenden Symptomfreiheit und einem Rückgang der Krankheitsaktivität führt als der Komparator Golimumab. Die Vorteile zeigen sich dabei konsistent in den Endpunkten Stuhlfrequenz, Rektale Blutungen sowie Schlafstörungen (über den PROMIS-29) und dem PGIC, der die Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten abbildet und die Ergebnisse somit insgesamt plausibilisiert. Alle weiteren Endpunkte der Morbidität zeigen konsistent einen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor dargelegten Schwere der CU-bedingten Symptomatik zu Beginn der Studie VEGA sind die signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Golimumab in den Symptom-spezifischen Endpunkten sowie der Gesamteinschätzung der Veränderung der Erkrankungsschwere durch den Patienten als beträchtlich zu bewerten. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der RCT VEGA daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß den PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem IBDQ (einschließlich Subdomänen) abgeleitet. Für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich konsistent ein mindestens numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51

Für den Endpunkt PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten, operationalisiert als eine Verbesserung des T-Scores um ≥5,51, zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359); unter Guselkumab erreichten 67,6% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 50,0% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Die PROMIS-29 Skala Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten adressiert verschiedene Aspekte der sozialen und gesellschaftlichen Teilhabe und sozialen Rollen, wie die Fähigkeit Freizeitaktivitäten, Aktivitäten mit der Familie und Freunden auszuüben und der Arbeit, einschließlich Tätigkeiten zu Hause nachzugehen. Einschränkungen in diesen Bereichen aufgrund der belastenden und schwerwiegenden Symptomatik der CU werden häufig von CU-Patienten berichtet (10, 12-14). Der signifikante Vorteil der Therapie mit Guselkumab in der PROMIS-29 Skala „Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten“ gegenüber Golimumab zeigt, dass sich die signifikanten Vorteile in der Morbidität auch in einer signifikanten und patientenrelevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.

Die weiteren Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des PROMIS-29, zeigen konsistent numerische Vorteile für Guselkumab.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptome der chronisch wiederkehrenden und unvorhersehbar schwankenden Entzündungsschübe können das physische und psychosoziale Wohlergehen von CU-Patienten maßgeblich negativ beeinflussen (11, 16). Neben den physischen Beschwerden beeinflusst die CU auch die soziale Teilhabe, zwischenmenschliche Beziehungen sowie tägliche Aktivitäten enorm (17). Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass die Therapie mit Guselkumab die *Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* im Vergleich zum Komparator Golimumab signifikant verbessert. Alle weiteren Endpunkte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen dabei ebenfalls konsistent einen teilweise deutlichen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Dies trifft insbesondere auf den krankheitsspezifischen IBDQ-Gesamtscore zu. Auf dieser Basis ergibt sich für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Sicherheit

Für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit werden die Ergebnisse der Studie VEGA zu Woche 50 herangezogen. Dies entspricht dem Ende des Sicherheits-Follow-ups, der bis 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation (Woche 34) durchgeführt wurde. Es werden sowohl die Gesamtraten mit als auch ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse sowie die Auswertungen der SOC und PT und der UE von besonderem Interesse betrachtet.

In den Gesamtraten der Sicherheit und Verträglichkeit (*Gesamtrate der UE, Schwere UE, Schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Dies trifft ebenfalls auf die Auswertungen ohne die Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu. Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UE in der Studie VEGA hatte einen niedrigen Schweregrad. Auch aus den Auswertungen der UE von besonderem Interesse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Auswertungen der SOC/PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab gegenüber Golimumab im PT Colitis ulcerosa (RR: 0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060). Unter Guselkumab trat das Ereignis bei 5,6% der Studienteilnehmer auf, verglichen mit 23,6% unter Golimumab. Das Ergebnis spiegelt die signifikanten, patientenrelevanten Vorteile von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, insbesondere in der Morbidität, wider.

Zusammenfassend zeigen sich in den Gesamtraten und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab. Der signifikante Vorteil im PT Colitis ulcerosa ist Ausdruck der signifikant besseren Wirksamkeit von Guselkumab zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren CU im Vergleich zu Golimumab in der Teilpopulation A. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet wurde außerdem umfassend im Rahmen des Zulassungsprozesses im QUASAR-Studienprogramm untersucht und ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis (18).

Subgruppenanalysen

Für die Studie VEGA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt.

In der Subgruppe CRP-Wert (≤3 mg/L, >3 mg/L) zeigt sich eine signifikante Interaktion bei mehreren Wirksamkeitsendpunkten. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist der CRP-Wert ein unspezifischer Entzündungsmarker, der bei CU neben zahlreichen weiteren Laborparametern, klinischen Befunden und bildgebenden Verfahren bei der (Erst-)Diagnostik und in der Verlaufskontrolle zur Anwendung kommt (15). Gemäß Leitlinie korreliert der CRP-Wert mit der Ausdehnung der Erkrankung und auch mit der klinischen Aktivität (15). Zudem kann der CRP-Wert bei CRP-positiven Patienten auch Rückschlüsse auf die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität geben. Somit dient der CRP-Wert vor allem als ein Marker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, wobei er in der Regel in Verbindung mit weiteren labordiagnostischen, klinischen und bildgebenden Parametern genutzt wird.

Zur Beurteilung der Relevanz der beobachteten Interaktion werden daher die Subgruppen Fäkales Calprotectin (≤250 mg/kg, >250 mg/kg) als weiterer unspezifischer Entzündungsmarker, das Ausmaß bzw. die Ausdehnung der Erkrankung (begrenzt, ausgedehnt), die Schwere der CU (moderate Aktivität (6≤ Mayo Score ≤10), schwere Aktivität (Mayo Score >10)) sowie die Schwere der endoskopischen Erkrankung (moderat: Mayo Endoskopie Score=2, schwer: Mayo Endoskopie Score=3) bzgl. der Ergebnisse der Interaktionstests und der Effektrichtung in den Subgruppenkategorien verglichen. Für diese weiteren mit der Krankheitsaktivität in Verbindung stehenden Subgruppen lässt sich kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Krankheitsaktivität und der Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab beobachten. Aus diesem Grund und vor dem Hintergrund, dass es sich beim CRP-Wert um einen unspezifischen Entzündungsmarker handelt, der kein Stratifizierungsfaktor in der Studie VEGA war, wird die beobachtete Interaktion als ein falsch-positives Ergebnis eingeordnet.

Ansonsten ist über alle Endpunkte betrachtet kein Muster der Interaktionen bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Mit der randomisierten, doppelblinden Studie VEGA liegt erstmals eine direktvergleichende Studie in der Indikation Colitis ulcerosa für die Nutzenbewertung vor. Guselkumab zeigt im direkten Vergleich gegen den TNF-alpha Inhibitor Golimumab konsistent positive Ergebnisse in den Endpunkten der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten *Stuhlfrequenz*, *Rektale Blutungen* sowie *Schlafstörungen*, der Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten (*PGIC*) und *Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten*. Ergänzt wird dies durch den statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab in der PT Colitis ulcerosa. Es liegen somit signifikante und patientenrelevante Vorteile in allen relevanten Nutzenkategorien vor, was insgesamt den Einsatz von Guselkumab bei CU-Patienten, die erstmals ein Biologikum erhalten, stützt. Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in der Studie VEGA selten aufgetreten und es zeigen sich keine Nachteile im Vergleich zu Golimumab. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Guselkumab adressiert somit den Bedarf nach gut wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Aus der hohen Ergebnissicherheit der Studie VEGA, der Konsistenz der Ergebnisse, die eine spürbare Linderung der Erkrankung dokumentieren, ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab in der gesamten Teilpopulation A.

Teilpopulation B

Für die Teilpopulation B wurden keine direktvergleichenden Studien zur zVT identifiziert.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Modul 4C beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1-3). Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab ist die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben).

Für die frühe Nutzenbewertung wurden vom G-BA die folgenden 2 Teilanwendungsgebiete festgelegt (4, 5):

- **Teilanwendungsgebiet A:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

- **Teilanwendungsgebiet B:** Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine Biologikatherapie (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der vollhumane monoklonale ImmunglobulinG1-Lambda (IgG1λ)-Antikörper Guselkumab, der sich gegen das Interleukin (IL) 23-Protein richtet.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 28.05.2020 für die Indikation mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-069) (4). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Seit Durchführung des Beratungsgesprächs in 2020 wurden im Anwendungsgebiet mehrere Verfahren durchgeführt. In diesem Rahmen erfolgten Anpassungen der zVT, zuletzt im Verfahren zu Mirikizumab (Vorgangsnummer: 2023-07-15-D-950) (19, 20). Die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten ergibt sich aus dem letzten Beschluss im gleichen Anwendungsgebiet vom 20.02.2025 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Risankizumab (5).

Für das **Teilanwendungsgebiet A:**

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Für das **Teilanwendungsgebiet B**:

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO des G-BA (6) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, werden zur Beantwortung der Fragestellung je Teilanwendungsgebiet nur Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab, ist die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention und Dosierung

Gemäß Fachinformation zu Guselkumab ist die empfohlene Standarddosierung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU 200 mg i.v. in den Wochen 0, 4 und 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg s.c. alle 8 Wochen. Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden.

Da es sich bei der Dosis von 200 mg s.c. alle 4 Wochen in der Versorgungssituation nicht um ein regelhaft einzusetzendes Behandlungsregime handelt, werden für die Nutzenbewertung nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung von 200 mg i.v. in den Wochen 0, 4 und 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg s.c. alle 8 Wochen verabreicht wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 28.05.2020 für die Indikation mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-069) (4). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Seit Durchführung des Beratungsgesprächs in 2020 wurden im Anwendungsgebiet mehrere Verfahren durchgeführt. In diesem Rahmen erfolgten Anpassungen der zVT, zuletzt im Verfahren zu Mirikizumab (Vorgangsnummer: 2023-07-15-D-950) (19, 20). Die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten ergibt sich aus dem letzten Beschluss im gleichen Anwendungsgebiet vom 20.02.2025 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Risankizumab (5).

Für das **Teilanwendungsgebiet A:**

- Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Für das **Teilanwendungsgebiet B**:

- Adalimumab oder Filgotinib oder Golimumab oder Infliximab oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Gemäß G-BA-Beratung vom 28.05.2020 (4) beträgt die Mindeststudiendauer zur Berücksichtigung in der frühen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet 24 Wochen. Es werden daher nur Studien mit einer kontrollierten Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Publikationssprache

Es werden ausschließlich Publikationen in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3. Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	**E1**	Erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die A: auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. B: auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	**A1**	Studien-population nicht dem zugelassenen Anwendungs-gebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (1-3)
Intervention und Dosierung	**E2**	Guselkumab in der empfohlenen Standarddosierung zu diesem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	**A2**	Intervention abweichend, Dosierung abweichend	Konsistenz der Intervention und Dosierung mit der Fachinformation (1-3)
Vergleichstherapie	**E3**	Für Teilpopulation A: • Adalimumab oder • Golimumab oder • Infliximab oder • Ozanimod oder • Ustekinumab oder • Vedolizumab Für Teilpopulation B: • Adalimumab oder • Filgotinib oder • Golimumab oder • Infliximab oder • Ozanimod oder • Tofacitinib oder • Ustekinumab oder • Vedolizumab	**A3**	Vergleichs-therapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem letzten in dieser Indikation veröffentlichten Beschluss (5)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Endpunkte	**E4**	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	**A4**		Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35a Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (6)
Studiendesign	**E5**	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	**A5**	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar (6)
Studiendauer	**E6**	Mindestens 24 Wochen	**A6**	Studiendauer <24 Wochen	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung (4)
Publikationstyp [a]	**E7**	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	**A7**	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA (6)
Studienstatus	**E8**	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	**A8**	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Sprache	**E9**	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	**A9**	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.04.2025). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention, Indikation und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerfO empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (21, 22). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister clinicaltrials.gov, EU-CTR und das CTIS sowie das AMIce und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (Suchzeitpunkt: 16.04.2025) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Guselkumab durchsucht. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten auf dem Suchportal EMA Clinical Data und dem AMIce ist nicht erforderlich. Als Suchbegriffe werden der Wirkstoffname (Guselkumab bzw. CNTO1959/CNTO-1959/CNTO 1959) und der Handelsname (TREMFYA®) verwendet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 16.04.2025). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoffname (Guselkumab bzw. CNTO1959/CNTO-1959/CNTO 1959) und der Handelsname TREMFYA sowie der Studienname VEGA und die Studiennummer NCT03662542 verwendet. Die Suchergebnisse werden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

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

Relevante randomisierte kontrollierte Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-15) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) durch 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-15) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person.

Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-15) eingeschlossen.

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.

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt.

Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurde gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie VEGA erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

Die Ausführung des CONSORT-Statements findet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der jeweiligen Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Zudem wird der Zeitraum der jeweiligen Studie sowie Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14). Das Design der Studie VEGA, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2.1 in Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien im Rahmen des CONSORT Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika

Für die Studie VEGA werden folgende zu Studienbeginn erhobenen demografischen Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Region
- Gewicht (kg)
- BMI

- Größe (cm)
- Tabakkonsum

Krankheitsspezifische Charakteristika sowie Vor- und Begleittherapien

Für die Studie VEGA werden folgende zu Studienbeginn erhobene krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Dauer der CU (in Jahren)
- Mayo Score
- Schweregrad der CU
- Partieller Mayo Score
- Modifizierter Mayo Score
- Mayo Endoskopischer Subscore
- Mayo Stuhlfrequenz Subscore
- Mayo Rektale Blutungen Subscore
- Krankheitsausmaß
- CRP (mg/L)
- CRP >3 mg/L
- Fäkales Calprotectin (mg/kg)
- Fäkales Calprotectin >250 mg/kg
- Baseline Kortikosteroideinnahme

Es werden für die Studie VEGA folgende Angaben zu Begleittherapien zur Behandlung der CU zu Baseline gemacht:

- Studienteilnehmer mit ≥1 Begleittherapie zur Behandlung der CU zu Baseline
- Aminosaliyclate
- Kortikosteroide

Es werden für die Studie VEGA folgende Angaben zu Vortherapien zur Behandlung der CU gemacht:

- Studienteilnehmer mit mind. einer Vortherapie zur Behandlung der CU
- Studienteilnehmer mit Kortikosteroiden in der Vortherapie
- Studienteilnehmer mit immunmodulierenden Medikamenten in der Vortherapie
- Studienteilnehmer mit Aminosalicylaten in der Vortherapie
- Studienteilnehmer mit Antibiotika in der Vortherapie
- Studienteilnehmer mit Biologika oder JAK-Inhibitoren in der Vortherapie
    - Vedolizumab
    - Tofacitinib
- Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen, einer Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden und/oder 6-MP/AZA

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Verdeutlichung des Nutzens von Guselkumab in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen können. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in der Studie VEGA erhobenen Endpunkte findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden die folgenden Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt:

Tabelle 4-4: Patienten- und klinisch relevante Endpunkte

Kategorie	**Patienten- und klinisch relevante Endpunkte**
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	Erhebung im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit (*UE, die zum Tod führten)* zu Woche 50
Morbidität	
Symptomatische Remission	*Symptomatische Remission:* Anteil der Patienten mit einem SF-Score von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline und einem RB-Score von 0 zu Woche 38. • *SF (Stuhlfrequenz):* Anteil der Patienten mit einem SF-Wert von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 38. • *RB (Rektale Blutung)*: Anteil der Patienten mit einem RB-Wert von 0 zu Woche 38.
Mukosaheilung	*Endoskopische Verbesserung:* Anteil der Patienten mit einem Endoskopie Score von 0 oder 1 ohne Friabilität zu Woche 38.
(CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	*CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierung und/oder CU-bedingte Operationen bis Woche 50:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die CU-bedingt bis Woche 38 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder CU-bedingt operiert wurden. *CU-bedingte Operation bis Woche 50:* Der Anteil an Studienteilnehmern, die bis Woche 38 CU-bedingt operiert wurden.
Patient's Global Impression of Change (PGIC)	*PGIC*: Eine Verbesserung um ≥1 bzw. ≥2 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.

Kategorie	Patienten- und klinisch relevante Endpunkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	Verbesserung des *IBDQ Gesamtscores:* Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. Verbesserung der *IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion):* Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.
PROMIS-29	PROMIS-29 Domänen (*physische Funktion, Angst, Depression, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten, Schmerzbeeinträchtigung*): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS:* Eine Verbesserung um ≥5 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.
PROMIS Fatigue Short Form-7a	*PROMIS Fatigue SF-7a:* Eine Verbesserung um ≥8,07 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.
Sicherheit und Verträglichkeit[a]	
Sicherheit und Verträglichkeit	Hauptkategorien: • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen • UE, die zum Tod führen • Gesamtrate der UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) • Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) • UE, die zum Tod führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) Auswertungen der SOC und PT: • Gesamtrate der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens

Kategorie	Patienten- und klinisch relevante Endpunkte
	10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte VEGA: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten
Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (im Rahmen der Auswertung des UE von besonderem Interesse Suizidgedanken und suizidales Verhalten)	• Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten • Jegliche Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten • Suizidgedanken • Suizidales Verhalten

Kategorie	Patienten- und klinisch relevante Endpunkte
a: Die finale Visite zur Sicherheit erfolgt zu Woche 50. Übereinstimmend mit dem Studienbericht der Studie VEGA werden die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit, einschließlich der C-SSRS, zu Woche 50 ausgewertet. Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CU: Colitis ulcerosa; HLT: Übergeordneter Begriff (High Level Term); IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; RB: Rektale Blutung; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SF: Stuhlfrequenz; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Quelle: (9)	

4.2.5.2.2.1 Mortalität

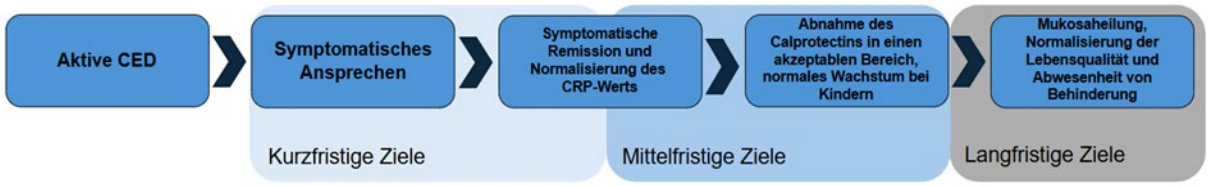
Die Ergebnisse zur Mortalität werden im Rahmen der Darstellung zur Sicherheit und Verträglichkeit berichtet.

4.2.5.2.2.1 Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.2.1 Symptomatische Remission und Mukosaheilung

Gemäß den *Selecting therapeutic targets for IBD (*STRIDE*)*-Empfehlungen der *International Organisation of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) stehen kurz- und mittelfristig das symptomatische Ansprechen und somit zunächst die Reduktion und im weiteren Verlauf die weitreichende Eindämmung der vom Patienten unmittelbar spürbaren Symptome und Einschränkungen, die mit der Erkrankung einhergehen, im Fokus (23) (vgl. Abbildung 4-1). Dies ist auch in der deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) reflektiert, die übereinstimmend mit den STRIDE-II Empfehlungen das schnelle Erreichen der symptomatischen Remission sowie den langfristigen Erhalt einer Steroidfreiheit und Mukosaheilung als primäre Therapieziele für eine remissionserhaltende Therapie bei aktiver CU definiert (15, 23, 24).

Mit den neuen Therapiestrategien mit Einsatz von Biologika oder Small Molecules kann erstmalig in hoher Häufigkeit eine Mukosaheilung erreicht werden. Diese wird mittels bildgebender Verfahren, insbesondere endoskopischen Untersuchungen, erhoben und spiegelt den Rückgang der intestinalen Entzündungsaktivität wider (23). Die Mukosaheilung wurde daher in den STRIDE-Empfehlungen sowohl in der ersten Version von 2015 (STRIDE-I) (25) als auch in der aktualisierten Fassung von 2021 (STRIDE-II) als primäres langfristiges Therapieziel definiert (siehe Abbildung 4-1).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (23)

Abbildung 4-1: Therapieziele in den CED gemäß STRIDE-II Empfehlungen

In klinischen Studien wird für die Bestimmung der Krankheitsschwere sowie der Ausdehnung der intestinalen Entzündungsaktivität häufig der Mayo Score verwendet (vgl. Tabelle 4-5) (26). Dieser wurde hinsichtlich der Bestimmung der Krankheitsschwere als milde, moderate oder schwere CU basierend auf den Kriterien von Truelove und Witts (27) und hinsichtlich der endoskopischen Bewertung basierend auf den Kriterien von Baron et al. (28) entwickelt.

Der vollständige Mayo Score setzt sich aus 4 Subscores zusammen, welche sowohl die patientenberichteten Symptome Stuhlfrequenz (SF) und rektale Blutungen (RB) als auch objektive Befunde wie die intestinale Entzündungsaktivität endoskopisch erfassen. Die vierte Subskala umfasst eine ärztliche Einschätzung, die Bauchschmerzen, das allgemeine Wohlbefinden und den Leistungsstatus des Patienten berücksichtigt (29). Jede Komponente kann mit 0 (keine Beschwerden bzw. inaktive Erkrankung) bis 3 Punkten (starke Beschwerden bzw. schwere Erkrankung) bewertet werden. Der Gesamtscore ermöglicht eine Einteilung in milde (3-5), moderate (6-10) und schwere (11-12) Erkrankung (29).

In klinischen Studien werden neben dem vollständigen Mayo-Score auch weitere Varianten verwendet: der modifizierte Mayo Score (mMayo) und der partielle Mayo Score (pMayo) (Tabelle 4-5). Beide Varianten unterscheiden sich vom vollständigen Score durch das Weglassen einzelner Komponenten. Beim mMayo entfällt die ärztliche Beurteilung und beim pMayo die endoskopische Bewertung (30). Diese können jeweils Werte zwischen 0 und 9 annehmen. Die Interpretation erfolgt analog zum vollständigen Mayo Score.

Tabelle 4-5: Mayo Score

Parameter	**Score**
Stuhlfrequenz (SF)	0= Normale Anzahl von Stühlen 1= 1-2 Stühle mehr als normal 2= 3-4 Stühle mehr als normal 3= 5 oder mehr Stühle mehr als normal
Rektale Blutung (RB)	0= Kein Blut im Stuhl sichtbar 1= Blutspuren in <50% der Stühle 2= Meistens offensichtliches Blut in den Stühlen 3= Stühle, die ausschließlich aus Blut bestehen
Endoskopischer Befund	0= Normale oder inaktive Erkrankung 1= Leichte Erkrankung (Erythem, verringertes Gefäßmuster, leichte Friabilität) 2= Moderate Erkrankung (ausgeprägtes Erythem, fehlendes Gefäßmuster, Friabilität, Erosionen) 3= Schwere Erkrankung (spontane Blutungen, Ulzerationen)
Globale Beurteilung durch den Arzt	0= Normal 1= Leichte Erkrankung 2= Moderate Erkrankung 3= Schwere Erkrankung
Abkürzungen: RB: Rektale Blutung; SF: Stuhlfrequenz Quelle: (31-33)	

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte beziehen sich insbesondere auf die patientenberichteten Komponenten des Mayo Scores, SF und RB, sowie den Endoskopie-Score als objektives Abbild der Entzündungsaktivität. Diese spiegeln zentrale patientenrelevante Therapieziele der CU-Therapie gemäß aktuellen Leitlinien wider und sind daher für die Nutzenbewertung relevant (15, 23).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden im SAP präspezifizierten Operationalisierungen der **Symptomatischen Remission** herangezogen. Alle genannten Scores beziehen sich auf den Mayo Score bzw. die Subkomponenten des Mayo Scores:

- *Symptomatische Remission:* Anteil der Patienten mit einem SF Score von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline und einem RB-Score von 0 zu Woche 38.
    - *SF*: Anteil der Patienten mit einem SF Score von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 38.
    - *RB*: Anteil der Patienten mit einem RB-Score von 0 zu Woche 38.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden im SAP präspezifizierten Operationalisierungen der **Mukosaheilung** herangezogen. Alle genannten Scores beziehen sich auf den Mayo Score bzw. die Subkomponenten des Mayo Scores:

- *Endoskopische Verbesserung:* Anteil der Patienten mit einem Endoskopie Score von 0 oder 1 ohne Friabilität zu Woche 38.

Die Analyse der Endpunkte *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) und *Endoskopische Verbesserung* erfolgt für die Studie VEGA auf Basis der ITT-Population jeweils zu Woche 38 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Durchfälle, schmerzhafter Stuhldrang und blutiger Stuhl, die bis zur Inkontinenz führen können, gehören zu den typischen Symptomen der CU (15). Die Symptome der CU stellen dabei eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und haben weitreichende Einschränkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (11, 16). Mit der *Symptomatischen Remission,* bzw. den Subkomponenten *SF* und *RB,* gibt der Patient selbst Auskunft über die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch diese zentralen Symptome. Die Operationalisierung der *Symptomatischen Remission* bzw. den Subkomponenten *SF* und *RB* entspricht dabei einer vollständigen (*RB*) bzw. weitgehenden (*SF*) Symptomfreiheit aus Sicht der Patienten selbst und stellt in der hier verwendeten Form den Standard zur Erfassung dieser wesentlichen Symptome dar (23).

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (34) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für die *Symptomatische Remission* und ihre Subkomponenten *SF* und *RB* zweifelsfrei gegeben. Die Patientenrelevanz der Symptome „Blut im Stuhl“ und „Stuhlfrequenz“ im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-069 wurde auch vom G-BA bestätigt (4).

Therapieoptionen wie neue Biologikatherapien und Small Molecules führen weiterhin dazu, dass Therapieziele, die über die klinische Symptomatik hinausreichen, häufiger erreicht werden (23). Wie eingangs beschrieben, handelt es sich bei der Mukosaheilung um ein langfristiges Therapieziel bei CU, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der sichtbaren Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet. Dies spiegelt sich insbesondere in den STRIDE-II-Empfehlungen wider (23), aber auch die deutsche S3-Leitlinie und die ebenfalls für den deutschen Versorgungskontext relevante Leitlinie der ECCO betrachten die endoskopisch und somit objektiv erfasste Reduzierung der Entzündungsaktivität als wichtiges, für Patienten relevantes Therapieziel bei CU bzw. den CED allgemein (15, 24).

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt den objektiven Nachweis der Entzündungsaktivität vor Beginn einer Therapie, zusätzlich zu den patientenberichteten Symptomen (15). Dies ist ebenfalls in den Empfehlungen der Zulassungsbehörde zur Entwicklung neuer Arzneimittel in der CU reflektiert, die fordert, die Symptome und die endoskopisch erfasste Entzündungsaktivität als co-primäre Endpunkte, beispielsweise über den Mayo Score, zu erheben und signifikante Effekte in beiden Dimensionen fordert (35).

Die Erfassung der intestinalen Entzündungsaktivität stellt im deutschen Versorgungskontext eine Standarduntersuchung zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung und ggf. die Verlaufskontrolle in der Versorgung von großer Relevanz (15, 36). Die endoskopische Komponente des Mayo Scores ist, wie eingangs beschrieben, ein häufig eingesetzter und einfach anzuwendender Score zur Ermittlung des Vorhandenseins und Schweregrades von Ulzerationen und anderen Läsionen (15, 37, 38). In Verbindung mit der Bewertung der klinischen Symptome durch den Patienten kann die Krankheitsaktivität ganzheitlich beurteilt werden.

Scores wie die endoskopische Komponente des Mayo Scores ermöglichen es, die *Mukosaheilung* als Therapieziel der CU-Erkrankung objektiv zu beurteilen. Sie ergänzt die patientenberichtete *Symptomatische Remission* um eine objektive Beurteilung der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut, wodurch das Krankheitsgeschehen ganzheitlich erfasst und beispielsweise Therapieentscheidungen informiert werden können (15).

Zusammenfassend ist die Reduktion des objektivierten Krankheitsgeschehens über die Endoskopie ebenso relevant wie die *Symptomatische Remission*, weshalb die *Mukosaheilung* eine weitere patientenrelevante Dimension in der Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien bei CU darstellt und daher im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Validität

Der Mayo Score ist das am häufigsten verwendete Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CU, insbesondere in klinischen Studien (15, 39). Auch die EMA zieht die patientenberichteten Komponenten des Mayo Scores (SF und RB) sowie die Komponente zur Endoskopie zur Bewertung von Zulassungsstudien in der CU heran (35). Der vollständige Mayo-Score wird aufgrund der Komponente „*Globale Beurteilung durch den Arzt*“ von der EMA nicht betrachtet (35) und auch im vorliegenden Dossier werden keine Auswertungen, die diese Komponente einschließen, dargestellt. Übereinstimmend zieht auch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) nur den mMayo, unter Ausschluss der Komponente „*Globale Beurteilung durch den Arzt*“ für die Zulassung heran (40). Insgesamt handelt es sich, insbesondere beim mMayo Score bestehend aus den Komponenten *Stuhlfrequenz, Rektale Blutungen* und dem *Endoskopischen Befund*, somit um ein international anerkanntes und etabliertes Instrument zur Erfassung der patientenberichteten und endoskopischen Krankheitsaktivität in der Indikation CU. Auf die Validität der im vorliegenden Dossier dargestellten Operationalisierungen wird im Folgenden eingegangen:

Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten *Rektale Blutungen* und *Stuhlfrequenz*)

Die verwendeten Schwellenwerte für die Komponenten Rektale Blutungen (0) und Stuhlfrequenz (≤1) gehören gemäß den STRIDE-II Empfehlungen zu den präferierten und am häufigsten verwendeten Operationalisierungen der *Klinischen Remission* in der CU (23). Die Operationalisierung der *Symptomatischen Remission* bzw. ihrer Subkomponenten entspricht dabei einer vollständigen bzw. weitgehenden Symptomfreiheit bei 2 zentralen Symptomen der CU und wird in dieser Form auch von der EMA empfohlen (35). Eine vergleichbare Operationalisierung patientenberichteter Komponenten wurde daher in der verwandten Indikation des MC bereits im Verfahren zu Risankizumab zur Nutzenbewertung herangezogen und als valide bewertet (41-43). Es werden gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 zum Umgang mit kombinierten Endpunkten zusätzlich die Ergebnisse der beiden Subkomponenten separat berichtet (44).

Mukosaheilung

Die Bewertung des Endoskopie-Scores erfolgt zentral, sodass eine einheitliche Beurteilung sichergestellt ist. Die Operationalisierung der *Mukosaheilung* als *Endoskopische Verbesserung* entspricht ebenfalls gemäß den STRIDE-II-Empfehlungen einer der präferierten Definitionen (23) und wird in dieser Form auch von der EMA empfohlen (35). Ein Mayo Endoskopie Score von 0 oder 1 spiegelt dabei eine leichte bis inaktive Erkrankung im endoskopischen Befund wider und wird somit insgesamt als valide und für die Nutzenbewertung geeignet eingeschätzt.

4.2.5.2.2.2.3 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (45). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt et al. entwickelt und untersucht 4 zentrale Domänen im Leben der betroffenen Patienten: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion und die soziale Funktion (46).

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen, die in die 4 Domänen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen), emotionale Funktion (12 Fragen) und soziale Funktion (5 Fragen). Die Einschätzung erfolgt anhand einer siebenstufigen Skala, bei der 1 die schlechteste und 7 die beste Situation beschreibt. Die mögliche Gesamtpunktzahl liegt folglich im Bereich von 32 bis zu 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegelt (46). Für jede der 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden: IBDQ-Domäne Darmsymptome 10 - 70 Punkte; IBDQ-Domäne systemische Symptome 5 – 35 Punkte; IBDQ-Domäne emotionale Funktion 12 – 84 Punkte; IBDQ-Domäne soziale Funktion 5 - 35 Punkte (47).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen des IBDQ und der Subdomänen des IBDQ (*Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion)* für die Studie VEGA herangezogen:

- Verbesserung des *IBDQ Gesamtscores:* Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38.

- Verbesserung der *IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion):* Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 38.

Im vorliegenden Dossier werden für den *IBDQ* alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie einschließlich der zugrunde gelegten Skalenspannweite. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. In der Nutzenbewertung zu Risankizumab im verwandten Anwendungsgebiet wurde die *Verbesserung des IBDQ* und der Subdomänen des *IBDQ* als eine Veränderung um mindestens 15% der Skalenspannweite bevorzugt zur Nutzenbewertung durch das IQWiG und den G-BA herangezogen (41, 42, 48). In der Nutzenbewertung zu Risankizumab im verwandten Anwendungsgebiet MC wurde die Verbesserung des *IBDQ* Gesamtscores und der Subdomänen des *IBDQ* als eine Veränderung um mindestens 15% der Skalenspannweite bevorzugt zur Nutzenbewertung durch das IQWiG und den G-BA herangezogen (41, 42, 48).

Im vorliegenden Dossier wird die *IBDQ Remission* daher nicht dargestellt. Die Analyse der Verbesserung des *IBDQ Gesamtscores* und der Subdomänen des *IBDQ* erfolgt für die Studie VEGA auf Basis der ITT-Population zu Woche 38 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Der unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung führt zu einer erheblichen Einschränkung in der Lebensqualität bei Patienten mit CU (49). Der IBDQ ermöglicht es, die Selbsteinschätzung von Patienten mit CED zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (34) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte nachgewiesen werden können. Diese Effekte umfassen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen, oder eine Verbesserung der Lebensqualität. Damit ist die Patientenrelevanz des IBDQ zweifelsfrei gegeben. Die Verwendung des IBDQ Fragebogens als Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Indikation Colitis ulcerosa wurde im Beratungsgespräch am 27. Mai 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-069) vom G-BA als grundsätzlich geeignet eingestuft (4). Zudem wurde der mittels IBDQ erfasste Gesundheitszustand vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren in den verwandten Indikationen MC sowie perianale Fisteln bei MC anerkannt (50, 51). Daher kann der indikationsspezifische Fragebogen IBDQ als geeignet und patientenrelevant angesehen werden.

Validität

Der IBDQ sowie eine selbstadministrierte Form des Fragebogens sind ein valides und zuverlässiges Maß zur Erfassung der therapeutischen Wirksamkeit in der Behandlung von CED (45). Der von Patienten berichtete Fragebogen IBDQ ist für den Einsatz in vielen verschiedenen Ländern validiert (52). So wurde im Jahr 2004 eine Übersicht über den nationalen Validierungsstatus des IBDQ für verschiedene Länder veröffentlicht, gefolgt von der Validierung der deutschen Version im Jahr 2006 (52). Auch der G-BA hat den Fragebogen IBDQ in verwandten Indikationen bereits anerkannt (50). Entsprechend den Empfehlungen der EMA wird der IBDQ als valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CU anerkannt (35).

4.2.5.2.2.2.4 PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a

Grundsätzlich handelt es sich bei dem *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) um ein valides, generisches System, das über domänenspezifische Instrumente Aspekte der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit abbildet. Es ist, je nach Instrument, sowohl eine selbst- als auch fremdberichtete Beurteilung möglich. In der Studie VEGA wurden der PROMIS-29 und der PROMIS Fatigue SF-7a erhoben.

PROMIS-29 (v2.0)

Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die 4 Items aus jeder der 7 PROMIS-Domänen (Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) enthalten.

Der PROMIS-29 enthält zusätzlich das Item Schmerzintensität als NRS. Der PROMIS-29 bildet somit ein breites Spektrum von Domänen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Die Domänen des PROMIS-29 sowie die NRS zur Schmerzintensität werden in ihrer ursprünglichen Form separat ausgewertet.

Aus der Summe der Antworten pro Item wird der rohe Wert berechnet und anschließend in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 konvertiert (T-Score). Ein höherer PROMIS T-Score bedeutet, dass mehr von einem Konzept vorhanden ist. Für negative Konzepte wie Fatigue bedeutet das, dass bspw. ein T-Score von 60 eine Standardabweichung schlechter ist als der Durchschnitt. Ein Fatigue T-Score von 40 ist beispielsweise eine Standardabweichung besser als der Durchschnitt. Die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores erfolgt manuell anhand der in den PROMIS-Manualen (53) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird (53), ist im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in der Studie VEGA über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt. Somit liegen auf Level der Einzelitems keine fehlenden Werte vor.

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Operationalisierung des PROMIS-29 herangezogen:

- PROMIS-29 Domänen (*Physische Funktion, Angst, Depression, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten, Schmerzbeeinträchtigung*): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.

- *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS:* Eine Verbesserung um ≥5 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für die jeweilige Domäne bzw. die NRS alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der präspezifizierten MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA dargestellt (6). Für die Berechnung der 15%-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 wurden die T-Scores gemäß dem offiziellen Manual des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (53). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie einschließlich der zugrunde gelegten Skalenspannweite. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse der Domänen des PROMIS-29 erfolgt für die Studie VEGA auf Basis der ITT-Population zu Woche 38 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Einige Domänen des PROMIS-29 überlappen sich mit krankheitsspezifischen Symptomen der CED. Da die Domänen des PROMIS-29 auch für Patienten mit CED validiert wurden (s. unten), werden die Domänen Physische Funktion, Fatigue, Schmerzbeeinträchtigung, Schlafstörungen und die Schmerzintensität-NRS in Abschnitt 4.3.1.3 unter Morbidität dargestellt. Die restlichen Skalen sind der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Einteilung orientiert sich an Teich et al. (13), die für ihre Studie zu relevanten PRO bei CED eine Einteilung in „Symptome“ und „Auswirkungen von Symptomen“ vornehmen. Fatigue, Schmerz und nächtliche Symptome wurden dabei der Kategorie „Symptome“ zugeordnet, tägliche und soziale Aktivitäten sowie Depressivität und Angst (u. a.) der Kategorie „Auswirkungen von Symptomen“ (13).

Patientenrelevanz

Die Symptome der chronisch wiederkehrenden und unvorhersehbar schwankenden Entzündungsschübe können das physische und psychosoziale Wohlergehen von CU-Patienten maßgeblich negativ beeinflussen (16). Neben den physischen Beschwerden beeinflusst die CU auch die soziale Teilhabe, zwischenmenschliche Beziehungen sowie tägliche Aktivitäten enorm (17). In diesem Zusammenhang kann bspw. Inkontinenz zu einem Gefühl der Scham und respektiv zu einem sozialen Rückzug führen (54-56). Auch Symptome wie Fatigue, Angst und Depression sind weit verbreitet und beeinträchtigen tägliche Aktivitäten und die Fähigkeit zu Lernen bzw. zu Arbeiten (11). CU hat somit einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (11, 57, 58). Die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt daher ein wesentliches langfristiges Therapieziel in der Behandlung der CED dar (23).

Die Relevanz des PROMIS-29 und der enthaltenen Domänen zur effizienten Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Therapieansprechens von Patienten mit CU in klinischen Studien ergibt sich aus zahlreichen Untersuchungen zur Symptomatik und Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation (13, 14, 17, 23, 59, 60). Mit dem PROMIS-29 gibt der Patient selbst Auskunft über die Schwere seiner Erkrankung bzw. die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (34) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für die Domänen des PROMIS-29 zweifelsfrei gegeben.

Validität

Grundsätzlich handelt sich bei PROMIS um ein valides, generisches System, das über domänenspezifische Instrumente Aspekte der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit abbildet. Es ist, je nach Instrument, sowohl eine selbst- als auch fremdberichtete Beurteilung möglich. Instrumente aus dem PROMIS System wurden bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung herangezogen (61-63).

Bei den in der Studie VEGA verwendeten Instrumenten handelt es sich um Instrumente zur Selbstbeurteilung für Erwachsene.

Die Validität des PROMIS-29 v2.0 wurde bereits in unterschiedlichen Populationen, insbesondere auch bei chronischen Erkrankungen, wie Rheumatoider Arthritis und Systemischem Lupus Erythematodes bestätigt (64-69). Auch für Patienten mit CED wurde die Validität des PROMIS-29 untersucht (14, 17, 70). Erstmals wurde die Eignung mehrerer Domänen des PROMIS-29 (Depressivität, Angst, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Zufriedenheit mit der sozialen Rolle) für Patienten mit CED von Kappelman et al. untersucht (14). Sie führten eine longitudinale Querschnittsstudie mit insgesamt 10.634 erwachsenen CED-Patienten aus einer Internet-basierten Kohorte durch (davon 6.689 mit MC, 3.945 mit CU oder unbestimmter Colitis), die in Zusammenarbeit mit der *Crohn's and Colitis Foundation of America* (CCFA) aufgesetzt wurde (71). Im Unterschied zu der Studie VEGA wurde in der Studie von Kappelman et al. die Domäne „Zufriedenheit mit der sozialen Rolle“, die im PROMIS-29 v1.0 verwendet wird, genutzt (14). Für die Domäne physische Funktion und die NRS zur Schmerzintensität, die in der Studie VEGA erhoben wurden, liegen keine Ergebnisse vor. Die anderen Domänen wurden identisch zur Studie VEGA erhoben und sind daher auf die vorliegende Datensituation übertragbar. Die Erhebungen der untersuchten PROMIS-Domänen sind dabei assoziiert mit validierten Indizes zur patientenberichteten Krankheitsaktivität (*Short Crohn’s Disease Activity Index* (SCDAI) bzw. *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI)) und einem krankheitsspezifischen PRO-Instrument (*Short IBD Questionnaire*, SIBDQ). Veränderungen in der Krankheitsaktivität waren ebenfalls mit Veränderungen in den PROMIS-Domänen assoziiert, Die Ergebnisse unterstützen insgesamt die Konstruktvalidität der PROMIS-Domänen bei CED-Patienten. Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse auf andere CED-Kohorten wird durch die Ergebnisse von IsHak et al. (70) unterstützt, die verschiedene PROMIS-Domänen, u. a. aus dem PROMIS-29, in einer ambulanten Kohorte aus CED-Patienten am Cedars-Sinai Medical Center in den USA (davon 62 mit MC, 35 mit CU und 13 mit unbestimmtem Phänotyp) untersucht haben und vergleichbare Werte für die einzelnen PROMIS-Domänen gemessen haben.

Zusätzlich wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von Guselkumab in den Indikationen moderater bis schwerer aktiver MC und moderate bis schwere aktive CU die Inhaltsvalidität und psychometrischen Eigenschaften des PROMIS-29 für Patienten mit CED vorgenommen (72). Die Ergebnisse sind publiziert (17). Teil des Validierungspakets waren ein Literatur Review zu den im PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a erhobenen Domänen, qualitative Patienteninterviews und eine Evaluation der psychometrischen Eigenschaften. In die Erstellung der Interviewprotokolle und die Zusammenfassung der Ergebnisse wurden zusätzlich klinische Experten eingebunden.

Die Patienteninterviews waren in 2 Komponenten geteilt: Die Konzepterhebung und ein kognitives Debriefing. Die teilnehmenden Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine bestätigte Diagnose von moderatem bis schwerem aktiven MC oder CU haben. Insgesamt nahmen 39 Patienten (MC: N=20, CU: N=19) aus 7 Studienzentren in den USA an den Interviews teil.

Die Ergebnisse der Interviews unterstützen insgesamt die Relevanz und die Inhaltvalidität der über den PROMIS-29 erhobenen Domänen bei Patienten mit CED. Den stärksten Einfluss hatten die Symptome der CED-Erkrankungen auf die körperliche, soziale und emotionale Funktion (Angst/Depressivität): Bei 85% der MC- und 79% der CU-Patienten wirkten sich die Symptome auf die physische Funktion aus, bei 100% (MC) bzw. 89% (CU) auf die emotionale Funktion und 75% (MC) bzw. 95% (CU) auf die soziale Funktion. Bei 45% (MC) bzw. 42% (CU) hatten die Symptome negative Auswirkungen auf die Fähigkeit alltägliche Aktivitäten auszuführen, Schlafschwierigkeiten aufgrund von CED-Symptomen berichteten 30% (MC) bzw. 53% (CU) der Interviewteilnehmer (17). Insgesamt unterstützen die Ergebnisse des kognitiven Debriefings die Eignung und Relevanz des PROMIS-29 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit moderaten bis schweren CED (72).

In die Evaluation der psychometrischen Eigenschaften des PROMIS-29 sowie der daraus abgeleiteten PCS und MCS bei Patienten mit CED fließen Daten aus den Phase-II-Studien GALAXI 1 (NCT03466411, MC), VEGA (NCT03662542, CU) und der QUASAR-Induktionsstudie 1 (NCT04033445, CU) ein. PCS und MCS sind im SAP der Studie VEGA nicht zur Auswertung präspezifiziert, sie werden im folgenden Abschnitt nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt. In allen 3 Studien wurde eine moderate bis starke Korrelation zwischen den Domänen des PROMIS-29 bzw. dem PCS und MCS und verwandten Konzepten im IBDQ und EQ-5D-5L beobachtet (z. B. IBDQ Systemischer Score mit der PROMIS-29 Fatigue Domäne: r_s= -0,74 bis -0.81). Eher unzusammenhängende Konzepte (z. B. rektale Blutungen und Schlafstörungen) wiesen eine schwächere Korrelation auf. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung zeigt sich eine moderate bis sehr gute Test-Retest Reliabilität für die Domänen des PROMIS-29, einschließlich PCS und MCS (Intraklassen Koeffizient: 0,64-0,94). In allen Studien reagierten die Domänen des PROMIS-29, einschließlich PCS und MCS auf Veränderungen in der empfundenen Krankheitsaktivität (gemessen anhand des PGIC). Studienteilnehmer, die gemäß PGIC eine Verbesserung ihrer Erkrankung empfanden, zeigten ebenfalls Verbesserungen in allen Domänen des PROMIS-29, einschließlich PCS und MCS. Umgekehrt zeigten die Domänen des PROMIS-29, einschließlich PCS und MCS, eine Verschlechterung oder keine Veränderung bei Studienteilnehmern an, die auch im PGIC eine Verschlechterung oder keine Veränderung angaben (17).

Kurzfragebögen aus dem PROMIS-System wurden bereits in verschiedenen Indikationen als valide Messinstrumente zur Nutzenbewertung herangezogen (61-63). Insgesamt handelt es sich beim PROMIS-29 v2.0 um ein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CED und wird daher als für die Nutzenbewertung geeignet betrachtet.

PROMIS Fatigue SF-7a

Der PROMIS Fatigue SF-7a enthält 7 Items, die Fatigue-bezogene Symptome (Müdigkeit, Erschöpfung, mentale Müdigkeit und fehlende Energie) und damit assoziierte Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten (Aktivitätseinschränkungen in Zusammenhang mit der Arbeit, Selbstversorgung, Bewegung) erheben. Im Vergleich mit der im PROMIS-29 enthaltenen Fatigue-Skala liefert der PROMIS Fatigue SF-7a zusätzliche Informationen, um die Schwere der Fatigue zu bewerten. Jedes Item hat 5 mögliche Antwortoptionen auf einer Likert-Skala von 1 (niemals) bis 5 (immer). Die Antwort bezieht sich jeweils auf die vergangenen 7 Tage. Aus der Summe der Antworten pro Item wird der rohe Wert berechnet und anschließend in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 konvertiert (T-Score). Ein höherer PROMIS T-Score bedeutet, dass mehr von einem Konzept vorhanden ist. Für negative Konzepte wie Fatigue bedeutet das, dass bspw. ein T-Score von 60 eine Standardabweichung schlechter ist als der Durchschnitt. Ein Fatigue T-Score von 40 ist eine Standardabweichung besser als der Durchschnitt. Die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores erfolgt manuell anhand der in den PROMIS-Manualen (73) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird (73), ist im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in der Studie VEGA über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt. Somit liegen auf Level der Einzelitems keine fehlenden Werte vor.

Operationalisierung

In der folgenden Nutzenbewertung wir die folgende Operationalisierung des *PROMIS Fatigue SF-7a* herangezogen:

- *PROMIS Fatigue SF-7a:* Eine Verbesserung um ≥8,07 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für *PROMIS Fatigue SF-7a* die im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der präspezifizierten MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA dargestellt (6). Für die Berechnung der 15%-Schwelle des *PROMIS Fatigue SF-7a* wurden die T-Scores gemäß dem offiziellen Manual des PROMIS Fatigue SF-7a v1.0 zugrunde gelegt (73). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie einschließlich der zugrunde gelegten Skalenspannweite. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse des *PROMIS Fatigue SF-7a* erfolgt für die Studie VEGA auf Basis der ITT-Population zu Woche 38 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Fatigue gehört zu den häufigsten Symptomen der CED, und betrifft mehr als 80% der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (74). Sie kann die Lebensqualität sowie den Alltag der Patienten erheblich negativ beeinflussen (75-77) und zählt zu den CED-Symptomen mit den stärksten Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CED (15, 74, 75, 77). Damit trägt die Fatigue wesentlich zur Symptomlast der Patienten mit CED bei und sollte entsprechend also Endpunkt in klinischen Studien erhoben werden (78, 79). Auch die deutsche S3-Leitlinie für Morbus Crohn empfiehlt daher, dass Fatigue-Symptome regelmäßig bei CED-Patienten erfragt werden sollten (80). Im Beratungsgespräch vom 28.05.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-069) wurde die Fatigue als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation CU bestätigt (4). Mit dem PROMIS Fatigue SF-7a gibt der Patient selbst Auskunft über die Beeinträchtigung durch Fatigue-Symptome. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (34) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patienten-relevanz ist damit für den PROMIS Fatigue SF-7a zweifelsfrei gegeben.

Validität

Grundsätzlich handelt sich bei PROMIS um ein valides generisches System, das über domänenspezifische Instrumente Aspekte der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit abbildet. Es ist, je nach Instrument, sowohl eine selbst- als auch fremdberichtete Beurteilung möglich. Bei den in der Studie VEGA verwendeten Instrumenten handelt es sich um Instrumente zur Selbstbeurteilung für Erwachsene. Die PROMIS Fatigue Item Bank wurde nach hohen Standards entwickelt und weist gute psychometrische Eigenschaften auf (81). Die klinische Validität der PROMIS Fatigue Item Bank konnte bereits für mehrere chronische Erkrankungen gezeigt werden, was die Verwendung in klinischen Studien unterstützt (82). Zusätzlich wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von Guselkumab in den Indikationen moderater bis schwerer aktiver MC und moderate bis schwere aktive Colitis ulcerosa die Inhaltsvalidität und psychometrischen Eigenschaften des PROMIS Fatigue SF-7a für Patienten mit CED vorgenommen. Die Ergebnisse wurden außerdem publiziert (79). Teil des Validierungspakets waren ein Literatur Review zu den im PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a erhobenen Domänen, qualitative Patienteninterviews und eine Evaluation der psychometrischen Eigenschaften. In die Erstellung der Interviewprotokolle und die Zusammenfassung der Ergebnisse wurden zusätzlich klinische Experten eingebunden.

Die Patienteninterviews waren in 2 Komponenten geteilt: Die Konzepterhebung und ein kognitives Debriefing. Die teilnehmenden Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und eine bestätigte Diagnose von moderatem bis schwerem aktiven MC oder CU haben. Insgesamt nahmen 39 Patienten (MC: N=20, CU: N=19) aus 7 Studienzentren in den USA an den Interviews teil. Aus der Analyse der Interviewtranskripte ergibt sich, dass der PROMIS Fatigue SF-7a alle wesentlichen Konzepte der Fatigue abdeckt. Es wurden keine weiteren relevanten Items identifiziert.

Die Ergebnisse des kognitiven Debriefings bestätigen insgesamt die Vollständigkeit, Eignung und Relevanz des PROMIS Fatigue SF-7a zur Erhebung der Fatigue in den CED. Die Ergebnisse der Konzepterhebung stützen zusätzlich die Relevanz der Fatigue als Symptom der CED und die Inhaltsvalidität des PROMIS Fatigue SF-7a in MC und CU.

In die Evaluation der psychometrischen Eigenschaften des PROMIS Fatigue SF-7a bei Patienten mit CED fließen Daten aus den Phase-II-Studien GALAXI 1 (MC), VEGA (CU) und der QUASAR-Induktionsstudie 1 (CU) ein. Höhere Werte im PROMIS Fatigue SF-7a waren mit einer erhöhten Krankheitsaktivität, gemessen anhand des CDAI (MC) bzw. des Mayo-Scores (CU), sowie einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des IBDQ, assoziiert. Es zeigt sich eine starke Korrelation (r_s ≥-0,70) zwischen PROMIS Fatigue SF-7a und IBDQ-Domänen und Items, die sich auf Fatigue beziehen und eine schwächere Korrelation mit Konzepten, die weniger mit Fatigue im Zusammenhang stehen. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung zeigt sich eine moderate bis gute Test-Retest Reliabilität (0,54 bis 0,89) und Reaktion auf Veränderung der Krankheitsaktivität zwischen Baseline und Woche 12. Die Veränderung wurde jeweils anhand des PGIC festgemacht.

Die Ergebnisse des PROMIS Fatigue SF-7a werden ebenfalls von der EMA für die Darstellung der Fatigue in der europäischen Fachinformation herangezogen (1-3). Kurzfragebögen aus dem PROMIS-System wurden bereits in verschiedenen Indikationen als valide Messinstrumente zur Nutzenbewertung herangezogen (61-63), darunter auch eine Variante des PROMIS Fatigue, der PROMIS Fatigue SF-8 (63). Insgesamt handelt es sich beim PROMIS Fatigue SF-7a um ein valides Instrument zur Messung der Fatigue bei Patienten mit CED und wird daher als für die Nutzenbewertung geeignet betrachtet.

4.2.5.2.2.2.5 Patient's Global Impression of Change (PGIC)

Der *PGIC* oder die *Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten* ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommene Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer CU-Erkrankung bewertet werden kann. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter", wobei ein neutraler Mittelpunkt "weder besser noch schlechter" vorhanden ist. Die Skalenspannweite beträgt somit 6 Punkte. Die Veränderung wird dabei in Relation zur ersten Behandlung mit der Studienmedikation abgefragt. Die erste Erhebung erfolgt dementsprechend nicht zu Baseline, sondern zu Woche 6.

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen des *PGIC* herangezogen:

- *PGIC*: Eine Verbesserung um ≥1 bzw. ≥2 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. Unter einer Verbesserung um ≥1 Punkte werden dabei die Antwortoptionen „ein wenig besser“, „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden. Unter einer Verbesserung um ≥2 Punkte werden die Antwortoptionen „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden.

Im vorliegenden Dossier werden für den *PGIC* alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA dargestellt (6). Die Verbesserung um ≥1 Punkt bzw. ≥2 Punkte ist im SAP präspezifiziert und entspricht jeweils mehr als 15% der Skalenspannweite. Somit werden die präspezifizierten MCIDs gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 (44) als für die Nutzenbewertung geeignet betrachtet und im vorliegenden Dossier herangezogen. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie einschließlich der zugrunde gelegten Skalenspannweite. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse des *PGIC* erfolgt für die Studie VEGA auf Basis der ITT-Population zu Woche 38 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz/ Validität

Der Patient muss aus den Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen, die die Schwere seiner Erkrankung im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt am genauesten beschreibt. Mit dem PGIC gibt der Patient selbst Auskunft über die Veränderung der Schwere seiner Erkrankung im Verlauf der Studienbehandlung im Vergleich zum Zustand zu Beginn der Studie. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (34) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für den PGIC zweifelsfrei gegeben. Die mittels dem PGIC ermittelte Veränderung der Schwere der Erkrankung wird vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Dapagliflozin (83) bzw. Nintedanib (84) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

4.2.5.2.2.2.6 CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

In der Studie VEGA werden die CU-bedingten Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfasst und im eCRF dokumentiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen für die Bewertung von (CU-bedingten) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen herangezogen:

- *CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierung und/oder CU-bedingte Operationen bis Woche 50:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die CU-bedingt bis Woche 50 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder CU-bedingt operiert wurden.

- *CU-bedingte Operation bis Woche 50:* Der Anteil an Studienteilnehmern, die bis Woche 50 CU-bedingt operiert wurden.

Patientenrelevanz

Die CU geht bei rund 50% der Erkrankten im Laufe ihres Lebens mit einer Hospitalisierung einher (85, 86). Etwa 10%–15% der CU-Patienten werden bereits zum Diagnosezeitpunkt (85, 86) oder innerhalb eines Jahres nach Diagnose hospitalisiert (87). Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose steigt dieser Anteil auf rund 20% der CU-Patienten (87). Zudem ist das Risiko für wiederholte, CU-bedingte Hospitalisierungen signifikant erhöht (85). Aus einer prospektiven populationsbasierten Studie, die 717 CU-Patienten aus 22 europäischen Zentren einschließt und über einen Zeitraum von 5 Jahre untersucht, geht hervor, dass von den in diesem Zeitraum rund 23% CU-bedingt hospitalisierten Patienten 7% im Zusammenhang mit einer Operation hospitalisiert wurden. Diese Hospitalisierungen resultieren in einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (88). In insgesamt 6% der Fälle der Epi-IBD-Studie wurde eine Kolektomie durchgeführt (89). Ein entscheidender Prädiktor für die Notwendigkeit einer Operation ist bspw. die Krankheitsschwere (16). Bis zu 25% der CU-Patienten benötigen im Laufe ihres Lebens eine chirurgische Intervention. Bei Patienten mit akuter schwerer CU kann dies sogar rund 30%–40% der Patienten betreffen und bei steroidresistenten CU-Patienten rund 50% (90).

Hospitalisierungen werden vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und zur Bewertung herangezogen (91-94).

Validität

Die Erfassung der (CU)-bedingten Hospitalisierungen, Aufnahmen in der Notaufnahme und Operationen erfolgt in der Studie VEGA im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und wird im eCRF dokumentiert. Es fließen ausschließlich Ergebnisse bis Woche 50 bzw. bei Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs in die Auswertung ein (95).

In der Studie VEGA wird der eCRF-Bogen zu Kontakten mit medizinischen Einrichtungen („Medical Encounters“) verwendet. Die Erfassung der CU-bedingten Operationen und medizinischen Eingriffe erfolgte über den eCRF-Bogen zu aktuellen CU-bedingten Operationen und medizinischen Interventionen („Current Ulcerative Colitis Surgeries/ Procedures“). Die Beurteilung, ob ein Ereignis im Sinne des Endpunkts CU-bedingt war oder nicht erfolgt durch den Prüfarzt. Hospitalisierungen, die protokollgemäß vorgesehen waren, beispielsweise zur Durchführung der endoskopischen Untersuchungen im Rahmen der Studie, wurden nicht als Ereignis im Sinne des Endpunkts gewertet. Die CU-bedingten Aufnahmen in der Notaufnahme, Hospitalisierungen und Operationen werden ab Woche 0 bis Woche 50 gemäß Protokoll bei jeder Visite erfasst.

4.2.5.2.2.2 Sicherheit und Verträglichkeit

Die Erfassung von UE erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation im eCRF. Als UE werden gemäß Protokoll all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme bis zum Ende der Safety Nachbeobachtung auftreten (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit, einschließlich der C-SSRS, erfolgt entsprechend in Übereinstimmung mit dem Studienbericht der Studie VEGA zu Woche 50 (9). Bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier werden alle Ereignisse, die nach Randomisierung ab erster Gabe der Studienmedikation auftreten als mögliches, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE) berücksichtigt. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.1) vorgenommen.

Tabelle 4-6: Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkte	Definition
Übersicht über UE	• Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen
Übersicht UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)	• Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen
Detaildarstellung UE nach SOC und PT	• Gesamtrate der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapie-abbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte

Endpunkte	Definition
UE von besonderem Interesse[a]	• Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten
C-SSRS (im Rahmen der Auswertung des UE von besonderem Interesse Suizidgedanken und suizidales Verhalten)	• Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten • Jegliche Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten • Suizidgedanken • Suizidales Verhalten
a: Die MedDRA-Suchbegriffe bzw. Definitionen der UE von besonderem Interesse sind ausführlich in Anhang Anhang 4-G beschrieben. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HLT: Übergeordneter Begriff (High Level Term); MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (8)	

Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte in der Studie VEGA gemäß Studienprotokoll nach der Einteilung mild, moderat und schwer. Gemäß Studienprotokoll werden die UE folgendermaßen nach Schweregraden differenziert (96):

- Mild: Das Ereignis kann für den betroffenen Patienten spürbar sein. Es beeinflusst die täglichen Aktivitäten nicht und erfordert in der Regel keine Intervention.

- Moderat: Das UE bereitet dem Studienteilnehmer in einem Ausmaß Unbehagen, dass es zu einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt.

- Schwer: Extreme Beschwerden, die eine signifikante Beeinträchtigung der Funktion oder vollständigen Funktionsverlust zur Folge hat. Aktivitäten des täglichen Lebens sind nicht mehr ausführbar.

Bei der Beurteilung der Schwere von UE, die von den Studienteilnehmern nicht direkt spürbar sind (z. B. Laborwerte), erfolgt die Einstufung nach ärztlicher Beurteilung durch den Prüfarzt (96).

SUE waren gemäß der ICH-Leitlinie definiert und mussten sowohl auf einem SUE-Formblatt als auch im eCRF dokumentiert werden. Zudem mussten sie binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden seitens des Prüfarztes an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit des Sponsors berichtet werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-6 aufgeführten Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt. Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT) (vgl. Tabelle 4-7). Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen.

Je Studie werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden die in Tabelle 4-6 entsprechend aufgeführten präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet. Die Darstellung der UE von besonderem Interesse erfolgt, gemäß den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen, unabhängig von der Häufigkeit der Ereignisse. Zur Erhebung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wird die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) verwendet.

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die CED MC und CU sind allgemein auch mit psychischen Komorbiditäten, wie beispielsweise Depression assoziiert (97-99). Die systematischen Literaturrecherchen und Metaanalysen von Zhang et al. (2018) (99) und Xiong et al. (2022) (100) ergaben, dass bei Patienten mit CED sowohl das Risiko für Suizide als auch für Suizidgedanken und Suizidversuche im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Aus diesem Grund wird mit Hilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen. Bei der C-SSRS handelt es sich um ein standardisiertes semistrukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll (101). Die C-SSRS definiert 5 Subtypen von Suizidgedanken und 4 mögliche suizidale Verhaltensweisen sowie selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht und den vollendeten Suizid. Die Validität sowie die psychometrischen Eigenschaften des Instruments werden in den verfügbaren Quellen als adäquat beschrieben (101-105).

In der Studie VEGA werden 2 Versionen der interviewbasierten C-SSRS eingesetzt: Die Baseline/Screening-Version wird während der Screening-Visite verwendet und die „Seit der letzten Visite“-Version wird bei allen folgenden Visiten bis zum Ende der Studie verwendet. Das Interview wird vom Prüfarzt oder geschultem Personal des Studienzentrums durchgeführt. Bei der Screening-Visite wird die C-SSRS als erste Erhebung, vor allen anderen Studienprozeduren durchgeführt. Bei allen folgenden Visiten erfolgt die Durchführung nach dem protokollgemäßen Evaluationsplan und sollte nach der Erhebung der anderen PRO, aber vor der Durchführung aller anderen Studienprozeduren erfolgen.

Umgang mit C-SSRS-Erhebungen im Studienverlauf

Allgemein:

Nach jeder abgeschlossenen Erhebung bestimmt das geschulte Personal, das die C-SSRS Erhebung durchgeführt hat, das Ausmaß der Suizidgedanken und/oder suizidales Verhalten, falls vorhanden. Falls Suizidgedanken und/oder suizidales Verhalten festgestellt wurden, wird anschließend das weitere Vorgehen bestimmt. Der entsprechende Studienteilnehmer darf in diesem Fall das Studienzentrum nicht verlassen, bis die C-SSRS-Erhebung von Prüfarzt überprüft wurde und das Risiko für den Studienteilnehmer sowie angemessene weitere Schritte bestimmt wurden.

Zum Screening (innerhalb der vergangenen 6 Monate) und Woche 0:

Studienteilnehmer mit den folgenden Bewertungen müssen, um randomisiert zu werden, basierend auf der Bewertung einer Fachkraft für psychische Gesundheit (z. B. ein Psychiater, Psychologe, entsprechend geschulte Sozialarbeiter oder Pflegekräfte), vom Prüfarzt als nicht unter Risiko stehend beurteilt werden:

- Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan (“Suizidgedanken der Kategorie 4”)
- Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz (“Suizidgedanken der Kategorie 5”)
- Suizidales Verhalten (Tatsächlicher Suizidversuch, Unterbrochener Suizidversuch, Abgebrochener Suizidversuch, oder Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten)

Studienteilnehmer mit den folgenden Bewertungen müssen, um randomisiert zu werden, vom Prüfarzt als nicht unter Risiko stehend beurteilt werden. Fragen zur Eignung solcher Studienteilnehmer sollten mit dem medizinischen Monitor oder dem Bevollmächtigten besprochen werden:

- Wunsch, tot zu sein (“Suizidgedanken der Kategorie 1”),
- Unspezifische, aktive Suizidgedanken (“Suizidgedanken der Kategorie 2”),
- Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln (“Suizidgedanken der Kategorie 3”)
- Nichtsuizidales selbstschädigendes Verhalten

Jede Erhebung nach Woche 0:

Es sollten, basierend auf der jeweiligen Bewertung, die folgenden Schritte eingeleitet werden:

- Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (einschließlich nichtsuizidales selbstschädigendes Verhalten): Keine weiteren Schritte notwendig.
- Suizidgedanken der Kategorien 1-3 oder nichtsuizidales selbstschädigendes Verhalten: Risiko wird durch den Prüfarzt überprüft.
- Suizidgedanken der Kategorien 4 oder 5 oder jegliches suizidales Verhalten: Risiko wird durch den Prüfarzt überprüft und Studienteilnehmer wird an eine Fachkraft für psychische Gesundheit überwiesen.

Bei Suizidgedanken der Kategorie 4 oder höher oder suizidalem Verhalten (Tatsächlicher Suizidversuch, Unterbrochener Suizidversuch, Abgebrochener Suizidversuch, oder Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten) bei einer C-SSRS-Erhebung nach Baseline, bei denen außerdem der Prüfarzt basierend auf der Einschätzung der Fachkraft ein Risiko feststellt, sollte die Unterbrechung oder der Abbruch der Studienbehandlung in Erwägung gezogen werden.

Auffälligkeiten im C-SSRS, die nach Einschätzung des Prüfarztes neu aufgetreten sind oder sich verschlechtert haben und klinisch relevant sind, sollten als UE im eCRF dokumentiert werden.

Die Auswertung des C-SRSS erfolgt im vorliegenden Dossier für die Items:

- Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten
- Jegliche Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten
- Suizidgedanken
- Suizidales Verhalten

Die Darstellung der als UE dokumentierten Ereignisse erfolgt separat, entsprechend der zuvor beschriebenen Schweregrade als spezifisches UE.

Klinische Labortests

Gemäß Protokoll der Studie VEGA werden zusätzlich zu den bereits genannten Erhebungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestimmte Laborparameter für die Studienberichte gesondert ausgewertet. Im Unterschied zu der zuvor beschriebenen Auswertung nach Schweregraden wird eine Veränderung dieser Laborparameter basierend auf einer modifizierten Version des *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) (Version 5.0) bzw. für ALT, AST, Gesamtbilirubin und Alkalische Phosphatase auf Basis von im Protokoll präspezifizierten Grenzwerten beurteilt.

Die Bestimmung des Schweregrads bezieht sich dabei ausschließlich auf die definierten Grenzen der Laborwerte, ohne die klinische Komponente zu berücksichtigen. Die reine Änderung der Laborparameter wird nicht als patientenrelevant betrachtet, es erfolgt daher keine gesonderte Darstellung im vorliegenden Dossier. Wenn eine Änderung der Laborparameter in einem UE resultiert, wurde dies im Rahmen der Dokumentation der UE, wie oben beschrieben, erfasst und fließt im vorliegenden Dossier entsprechend in die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit gemäß Modulvorlage ein. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) ist somit für die Nutzenbewertung sichergestellt.

UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Für die Gesamtrate der UE, SUE und schweren UE wurden gemäß der Vorgabe des G-BA (Abschnitt 4.3.1.3.1) zusätzlich Analysen für die Nutzenbewertung durchgeführt, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Die in Tabelle 4-7 dargestellten PT kodieren für erkrankungsbezogene Ereignisse. Grundlage für die Auswahl der als erkrankungsbezogen eingestuften PT sind die erwarteten UE, die im *Anticipated Events Safety Monitoring Plan* Version 1.0 (ASMP) für die Studie VEGA im Rahmen der Protokollerstellung präspezifiziert wurden (106).

Unter den erwarteten UE werden grundsätzlich UE verstanden, die, unabhängig von der Exposition gegenüber dem oder den untersuchten Wirkstoff(en), regelmäßig in der Studienpopulation auftreten. Solche Ereignisse können erkrankungsbezogen sein (Symptome, Krankheitsprogression etc.), unabhängig von der untersuchten Erkrankung regelmäßig in der Studienpopulation auftreten (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse in einer älteren Studienpopulation) oder bekannte UE von typischen Begleitmedikationen sein (106). Im ASMP der Studie VEGA sind ausschließlich UE, die im Zusammenhang mit den Symptomen der CU und/oder der Verschlechterung oder Progression der CU stehen, also erkrankungsbezogene UE, als erwartete UE definiert und eignen sich somit als Grundlage für die Auswertung (106). Die Auswahl dieser erwarteten UE erfolgt im Rahmen eines standardisierten Prozesses im Rahmen der Protokollentwicklung unter Einbindung des Studienteams, des Verantwortlichen für den Wirkstoff, des für die Studie hauptverantwortlichen Prüfarztes und des verantwortlichen Statistikers (106). Somit sind die Vollständigkeit und Relevanz der ausgewählten PT sichergestellt.

Tabelle 4-7: MedDRA Codierung

MedDRA Code	MedDRA Preferred Term (PT)	SOC
10009900	Kolitis ulcerosa	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen des Immunsystems
10036774	Proktitis	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10050247	Analentzündung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10009887	Kolitis	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10064147	Gastrointestinale Entzündung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000081	Abdominalschmerz	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000087	Schmerzen Oberbauch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt
10000084	Schmerzen Unterbauch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10028813	Übelkeit	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10047700	Erbrechen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000060	Bauch aufgetrieben	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000059	Abdominale Beschwerden	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10016766	Flatulenz	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10077605	Anale Inkontinenz	Erkrankungen des Nervensystems; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10067715	Gastrointestinalgeräusche anomal	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017999	Gastrointestinale Schmerzen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000090	Abdominale Abwehrspannung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000133	Stuhlveränderung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10028140	Schleim im Stuhl	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10012735	Diarrhoe	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10010774	Obstipation	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017367	Häufige Darmentleerungen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10012110	Stuhldrang	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10012741	Diarrhoe hämorrhagisch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Gefäßerkrankungen
10063541	Unregelmäßige Stühle	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10018836	Hämatochezie	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017955	Gastrointestinalblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

MedDRA Code	MedDRA Preferred Term (PT)	SOC
10038063	Rektalblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10055664	Schmerzhafte Defäkation	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10057011	Rektalspasmen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
10057071	Tenesmus ani	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die Bedeutung der UE ist dabei abhängig von der Manifestation sowie von Schweregrad, Häufigkeit und Reversibilität. Neben einer unmittelbaren Beeinflussung des Wohlbefindens der Patienten können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Validität

Die Erhebung der UE erfolgt gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultieren. Die Dokumentation und die Kodierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

Für die Studie VEGA werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention-To-Treat-Population (ITT): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer Studie VEGA.

- Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer der Studie VEGA, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

In der Tabelle 4-8 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie VEGA aufgeführt, die in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Anwendung kommen.

Tabelle 4-8: Analyse-Populationen der Studie VEGA

Studienpopulation	GUS 100 mg q8w	GOL	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	71	72	143	Symptomatische Remission (einschließlich Subkomponenten), Endoskopische Verbesserung, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a; PGIC, CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen
Safety-Population	71	72	143	Verträglichkeit, C-SSRS

Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; GOL: Golimumab; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; mg: Milligramm; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a
Quelle: (8)

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

In der Studie VEGA wurde der zur Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) in den stratifizierten Auswertungen verwendet. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-8.

Die Studie VEGA ist eine doppelblinde, randomisierte, aktivkontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. Sie hat insgesamt 3 Studienarme. Bei dem Guselkumab- bzw. dem Golimumab-Monotherapie-Arm handelt es sich protokollgemäß um die beiden Vergleichsarme der Studie VEGA. Den Interventionsarm bildet die Kombinationstherapie. Für das vorliegende Dossier wird der Vergleich des Guselkumab- vs. des Golimumab-Monotherapie-Arms post-hoc durchgeführt. Da die Studie jedoch randomisiert durchgeführt wurde und kein Cross-over zwischen den Armen geplant war, ist der direkte Vergleich von Guselkumab gegenüber der zVT Golimumab auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studie VEGA für die vorliegende Nutzenbewertung vollumfänglich und mit einem geringen Verzerrungspotenzial durchführbar.

Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie VEGA ist für dichotome Endpunkte vorgesehen, zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen der Kombinationstherapie und jeweils der Guselkumab-Monotherapie bzw. der Golimumab-Monotherapie einen zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zum Signifikanzniveau 0,2, stratifiziert nach der Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) durchzuführen. Für den Primären Endpunkt (Klinisches Ansprechen zu Woche 12) ergibt sich das Ausmaß des Behandlungseffekts aus dem Unterschied im Anteil an Patienten, die den Endpunkt erreichen, zwischen der Kombinationstherapie und jeweils der Guselkumab-Monotherapie bzw. der Golimumab-Monotherapie mit einem zweiseitigen 80%-KI, basierend auf dem Wald-Test.

Um den Anforderungen der Nutzenbewertung bzw. des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 (44) nachzukommen, wurden im vorliegenden Dossier für die berücksichtigten dichotomen patientenrelevanten Endpunkte das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95%-KI berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Golimumab in der Teilpopulation A wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach dem o. g. Stratifizierungsfaktor durchgeführt.

Um das ITT-Prinzip für die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen vollumfänglich umzusetzen, gehen alle erhobenen Daten unverändert, d. h. unabhängig von den im SAP präspezifizierten Interkurrenten Ereignissen *(Intercurrent Events, ICE)* der Studie VEGA, in die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 38 ein. Das Vorgehen entspricht in dem Sinne der *Treatment Policy*-Strategie. Übereinstimmend mit dem SAP der Studie VEGA werden fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte als Non-Responder imputiert. Protokollgemäß werden die PRO PGIC, IBDQ, PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a bei Abbruch der Studienmedikation letztmalig bei der Visite zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation erhoben (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Werte, die aufgrund von Abbrüchen der Studienintervention (jeglicher Ursache) fehlen, werden ebenfalls im Sinne einer Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

In diesem Dossier werden für die Auswertung der PRO Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (107). Dieses ist in Einklang mit dem Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (44), welches bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch von stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Für die Auswertung der Responderanalysen im vorliegenden Dossier wurde für den IBDQ, die Skalen des PROMIS-29, den PROMIS Fatigue SF-7a und den PGIC, gemäß Modulvorlage geprüft, ob mindestens eine der präspezifizierten Responseschwellen mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Für die Berechnung der 15%-Schwelle der Skalen des PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a wurden die T-Scores gemäß den offiziellen Manualen des PROMIS-29 v2.0 und des PROMIS Fatigue SF-7a v1.0 zugrunde gelegt (53, 73). Im vorliegenden Dossier werden für die jeweilige Skala bzw. den jeweiligen Fragebogen alle präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA dargestellt (6). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie. Es werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für die dichotomen patienten-relevanten Endpunkte berechnet.

Tabelle 4-9: Schwellenwerte und MCIDs Studie VEGA

Endpunkt	**Range**	**Im Dossier dargestellte MCID/Schwellenwert**
		VEGA
IBDQ - Gesamtscore	32-224	≥28,8 (15%-Schwelle)
IBDQ - Darmsymptome	10-70	≥9 (15%-Schwelle)
IBDQ - Emotionale Funktion	12-84	≥10,8 (15%-Schwelle)
IBDQ - Soziale Funktion	5-35	≥4,5 (15%-Schwelle)
IBDQ - Systemische Symptome	5-35	≥4,5 (15%-Schwelle)
PGIC	1-7	≥1, ≥2[a]
PROMIS Fatigue SF-7a	29,4-83,2	≥8,07 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Physische Funktion	22,9-56,9	≥5,10 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Angst	40,3-81,6	≥6,20 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Depressivität	41,0-79,4	≥5,76 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Schlafstörungen	32,0-73,3	≥6,2 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung	41,6-75,6	≥5,1 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität	27,5-64,2	≥5,51 (15%-Schwelle)
PROMIS-29 Fatigue	33,7-75,8	≥6,32 (15%-Schwelle)
PROMIS Schmerzintensität NRS	0-11	≥5 [a]

a: Die MCID ist im SAP präspezifiziert und ≥15% der Skalenspannweite und wird daher gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 für die Dossieranalysen herangezogen (44).

Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Assessment of Change; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a, SAP: Statistischer Analyseplan

Quelle: (53, 73, 95)

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für die dichotomen patientenrelevanten Endpunkte berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach dem zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor. Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen vergleichbar sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5), werden keine zeitadjustierten Analysen durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

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

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Für die Studie VEGA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Eine Übersicht über die im statistischen Analyseplan für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) festgelegten Subgruppen ist für die Studie VEGA der Tabelle 4-10 zu entnehmen. Die Subgruppenanalysen werden für die Wirksamkeitsendpunkte (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) zu Woche 38 und für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (einschließlich C-SSRS) sowie die CU-bedingten Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen zu Woche 50 durchgeführt.

Tabelle 4-10: Subgruppen für die Studie VEGA

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit[d]**
Demografische Merkmale		
Alter[a]	• ≤medianes Alter • >medianes Alter	e)
Geschlecht	• männlich • weiblich	e)
Ethnie	• weiß • nicht weiß	e)
Gewicht zu Baseline (Quartile)[a]	• ≤1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil • >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	e)
Body Mass Index zu Baseline[a]	• ≤1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil	e)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit[d]
	• >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	
Region[b]	• Osteuropa • Lateinamerika • Rest der Welt	e)
Tabakkonsum	• Nichtraucher • Ehemaliger Raucher • Raucher	e)
Merkmale der CU-Erkrankung		
Dauer der Colitis ulcerosa	• ≤5 Jahre • >5 Jahre bis ≤15 Jahre • >15 Jahre	e)
Ausmaß der Erkrankung	• begrenzt • ausgedehnt	e)
Schwere der Colitis ulcerosa	• moderat aktiv • schwer aktiv	e)
Schwere der endoskopischen Erkrankung	• Subscore von 2 (moderat) • Subscore von 3 (schwer)	e)
CRP-Wert (mg/L)	• ≤3 mg/L • >3 mg/L	e)
CRP-Wert (Quartile)[a]	• ≤1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil • >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	e)
Fäkales Calprotectin	• ≤250 mg/kg • >250 mg/kg	e)
Fäkales Calprotectin (Quartile)[a]	• ≤1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil • >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	e)
Begleittherapien zur Behandlung der CU zu Baseline		
Orale 5-ASA Präparate	• erhalten • nicht erhalten	e)
Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason	• erhalten • nicht erhalten	e)
Vortherapien zur Behandlung der CU		
Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	e)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	• ja • nein	e)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden **aber nicht** refraktär oder	• ja • nein	e)

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit[d]**
intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX		
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden **und** refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	e)
Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab[c]	• ja • nein	e)
Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib[c]	• ja • nein	e)
Vedolizumab erfahren[d]	• ja • nein	e)
Tofacitinib erfahren[d]	• ja • nein	e)

a: Zur Bildung der Subgruppenkategorien nach Median und Quartilen wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie VEGA liegt das mediane Alter bei 37 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 68,95 kg, mit einer Spanne von 40,8-144,5 kg und einem Interquartilsabstand von 57,5-81,5 kg. Der mediane BMI beträgt 23,1 mit einer Spanne von 15,0-45,6 und einem Interquartilsabstand von 20,3-27,4. (9). Der mediane CRP-Wert beträgt 3,1 mg/L mit einer Spanne von 0,1-190 und einem Interquartilsabstand von 1,1-9,2. Der mediane Wert für das Fäkale Calprotectin beträgt 1.534 mg/kg mit einer Spanne von 15-36.000 und einem Interquartilsabstand von 436-3.456.
b: Osteuropa = Polen, Russland, Ukraine; Lateinamerika = Argentinien, Mexiko, Brasilien; Rest der Welt = USA, Deutschland, Australien
c: In der Studie VEGA sind grundsätzlich Patienten eingeschlossen, die gegenüber TNF-alpha-Inhibitor naiv waren oder auf eine konventionelle Therapie refraktär oder intolerant waren. Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor refraktär oder intolerant waren, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Diese Patienten wären der Teilpopulation B zuzuordnen, da dies jedoch nur auf 1 Patienten je in diesem Dossier ausgewerteten Studienarm (GUS mono: 1,4% und GOL mono: 1,4%) zutrifft, wurde von einem Zuschnitt und einer separaten Analyse abgesehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1).
d: In der Studie VEGA sind sowohl Bio-naive Patienten eingeschlossen als auch Patienten, die bereits gegenüber Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Vedolizumab erfahren“ bzw. „Tofacitinib erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet.
e: Diese Subgruppen sind nur für den primären Endpunkt der Studie VEGA präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden.

Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; CU: Colitis ulcerosa; CRP: c-reaktives Protein; GUS: Guselkumab; GOL: Golimumab; JAK: Janus Kinase; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha; vgl.: vergleiche

Quelle: (9, 95, 96)

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie den vorangegangenen Therapien der Studienteilnehmer in der Studie VEGA. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen damit den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte). Die Wahl der Trennpunkte basiert bei den im SAP präspezifizierten Subgruppenkategorien auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie.

Im SAP waren ursprünglich die beiden Subgruppen

- Studienteilnehmer, die während des Screenings 6-MP/AZA/MTX erhalten, dies aber vor Woche 0 abgebrochen haben und

- Studienteilnehmer, die während des Screenings Vedolizumab erhalten, dies aber vor Woche 0 abgebrochen haben

präspezifiziert. Diese Subgruppenmerkmale treffen jedoch auf eine zu geringe Anzahl an Patienten in der Studie VEGA zu, um diese zu bilden und werden daher sowohl für den Studienreport als auch die Analysen im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet. Dies entspricht dem im SAP der Studie VEGA vorgegebenen Verfahren (95).

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen jedoch ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Für die binären Endpunkte wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das jeweilige statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Die Berechnung erfolgt ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (44) liegt bei einem p-Wert <0,05 im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Johnson & Johnson durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (8) und in Anhang 4-G dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist unbedingt zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Das bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden für alle Subgruppen, bei denen der p-Wert der Interaktionstests <0,05 ist und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *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.*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
VEGA (CNTO1959 UCO2002)	ja	ja	abgeschlossen	50 Wochen 1. Datenschnitt: Woche 12 IA 2. Datenschnitt: Woche 12 3. Datenschnitt: Woche 38 4. Datenschnitt: Woche 50	**Prüfintervention** Kombinations-therapie (GUS/GOL) 200 mg i.v./200 mg s.c. **Vergleichs-intervention** GUS 200 mg i.v.-> GUS 100 mg q8w GOL 200 mg s.c. -> GOL 100 mg zu Woche 2 und anschließend q4w
QUASAR – Induktions-studie 1 (CNTO1959 UCO3001)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen 1. Datenschnitt: Woche 12 IA 2. Datenschnitt: Woche 12 3. Datenschnitt: Wenn alle Studienteilnehmer entweder in die Erhaltungsphase übergetreten sind oder an der finalen Sicherheitsvisite teilgenommen haben bzw. die Studie abgebrochen haben.	**Prüfintervention** GUS 400 mg i.v., GUS 200 mg i.v. **Vergleichs-intervention** Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
QUASAR – Induktions-studie 2 (CNTO1959 UCO3001)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen 1. Datenschnitt: Woche 12 2. Datenschnitt: Wenn alle Studienteilnehmer entweder in die Erhaltungsphase übergetreten sind oder an der finalen Sicherheitsvisite teilgenommen haben bzw. die Studie abgebrochen haben.	**Prüfintervention** GUS 200 mg i.v. **Vergleichs-intervention** Placebo
QUASAR – Erhaltungs-studie (CNTO1959 UCO3001)	ja	ja	laufend	44 Wochen **LTE:** Woche 44 bis 244 1. Datenschnitt: Woche 44 Finaler Datenschnitt: Wenn alle Studienteilnehmer die LTE abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet haben. Für regulatorische Zwecke können ggf. weitere Datenschnitte während der LTE durchgeführt werden.	**Re-Randomisierte Population:** **Prüfintervention** GUS 200 mg q4w s.c., GUS 100 mg q8w s.c. **Vergleichs-intervention** Placebo **Woche 12 Placebo-Responder:** Placebo **Woche 24 GUS-Responder:** GUS 200 mg q4w s.c.

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ASTRO (CNTO1959 UCO3004)	ja	ja	laufend	24 Wochen **LTE:** Woche 24-260 1. Datenschnitt: Woche 24 2. Datenschnitt: Woche 48 Finaler Datenschnitt: Wenn der letzte Studienteilnehmer, die letzte im Protokoll vorgesehene Visite abgeschlossen hat.	**Prüfintervention** GUS 400 mg s.c. -> GUS 200 mg q4w, GUS 400 mg s.c. -> GUS 100 mg q8w **Vergleichs-intervention** Placebo
DUET-UC (78934804U CO2001)	nein	ja	laufend	48 Wochen **LTE:** Woche 48-252 1. Datenschnitt: Woche 24 IA 2. Datenschnitt: Woche 48 Finaler Datenschnitt: Wenn alle Studienteilnehmer die LTE abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet haben.	**Prüfintervention** Kombinationstherapie (GUS/GOL) 320mg/160mg s.c. -> Kombinationstherapie (GUS/GOL) 160mg/80mg q4w, Kombinationstherapie (GUS/GOL) 320mg/160mg s.c. -> Kombinationstherapie (GUS/GOL) 40mg/40mg q4w, Kombinationstherapie (GUS/GOL) 160 mg/80mg s.c. -> Kombinationstherapie (GUS/GOL) 20 mg/20mg q4w **Vergleichs-intervention** GUS 400mg s.c. -> GUS 200mg q4w, GOL 200mg s.c. -> GOL 100mg q4w Placebo
Abkürzungen: ggf.: gegebenenfalls; GUS: Guselkumab; GOL: Golimumab; IA: Interimsanalyse (Interim Analysis); i.v.: intravenös; LTE: Long Term Extension; mg: Milligramm; q4w: alle 4 Wochen; q8w: alle 8 Wochen; s.c.: subkutan					

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.

Die Angaben in Tabelle 4-11 entsprechen dem Stand vom 16.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 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**
QUASAR – Induktionsstudie 1 (CNTO1959UCO3001)	Komparator abweichend (Placebo)
QUASAR – Induktionsstudie 2 (CNTO1959UCO3001)	Komparator abweichend (Placebo)
QUASAR – Erhaltungsstudie (CNTO1959UCO3001)	Komparator abweichend (Placebo)
ASTRO (CNTO1959UCO3004)	Komparator abweichend (Placebo)
DUET-UC (78934804UCO2001)	Abweichende Dosierung der Intervention: Gemäß Fachinformation (1-3) ist die empfohlene Standarddosierung für Patienten mit aktiver CU 200 mg i.v. in den Wochen 0 und 4 und 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg s.c. alle 8 Wochen ab Woche 16. Alternativ kann bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen nach der Induktionsbehandlung zeigen, eine Erhaltungsdosis von 200 mg als subkutane Injektion ab Woche 12 und danach alle 4 Wochen (q4w) in Betracht gezogen werden. Da es sich bei der Dosis von 200 mg s.c. alle 4 Wochen in der Versorgungssituation nicht um ein regelhaft einzusetzendes Behandlungsregime handelt, werden für die Nutzenbewertung nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung von 200 mg i.v. in den Wochen 0 und 4 und 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg s.c. alle 8 Wochen verabreicht wird.
Abkürzungen: i.v.: intravenös; mg: Milligramm; q4w: alle 4 Wochen; s.c.: subkutan	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

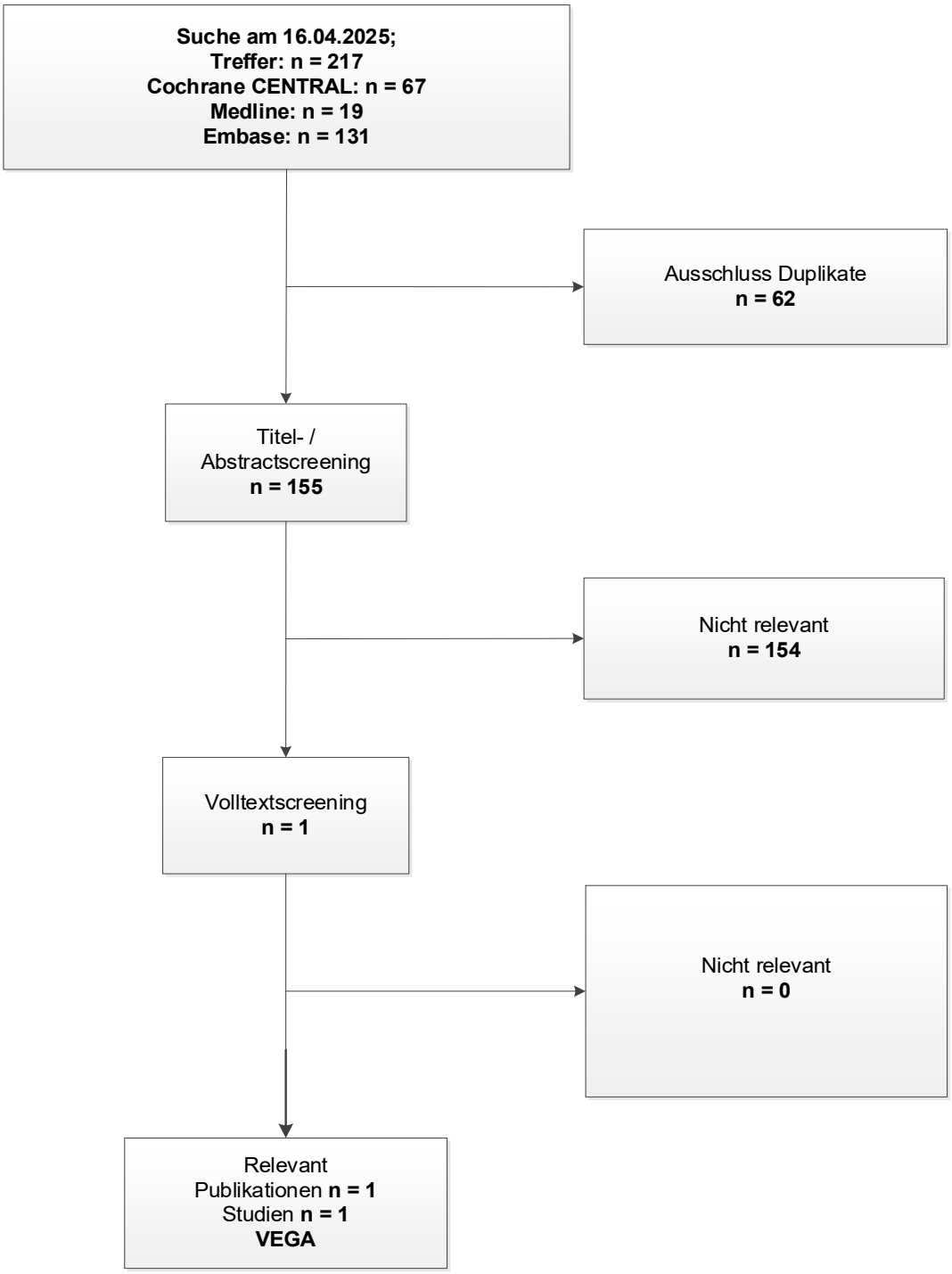


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben in dem Flussdiagramm entsprechen dem Stand vom 16.04.2025.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.04.2025). Im ersten Schritt erfolgt eine Suche nach RCT zu Guselkumab in der Indikation Colitis ulcerosa, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 217 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=62) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 155 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Guselkumab selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 154 Publikationen für die Bewertung von Guselkumab im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende 1 Publikation wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht diese Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergibt somit 1 relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie VEGA bezieht: Feagan et al. 2023 (108).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
VEGA (CNTO1959 UCO2002)	clinicaltrials.gov: NCT03662542 (109) EU-CTR: EudraCT 2018-001510-15 (110) CTIS: 2023-504743-13-00 (111)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System der EMA; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: Eudra Clinical Trial; NCT: National Clinical Trial				

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.

Die Tabelle 4-13 gibt den Stand vom 16.04.2025 wieder.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wird wie in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.04.2025). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) verzichtet werden (112). Die Studienregistersuche nach RCT mit Guselkumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-13). Die Studie VEGA wird in den Registern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS identifiziert.

Durch die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce und auf dem Suchportal der EMA werden keine Ergebnisberichte zur Studie VEGA gefunden.

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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
VEGA (CNTO1959 UCO2002)	Keine Dokumente auf der Internetseite des G-BA identifiziert.			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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.

Die Angaben in Tabelle 4-14 entsprechen dem Stand vom 16.04.2025.

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])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VEGA (CNTO 1959UCO2002)	ja	ja	nein	ja (9)	ja (109-111)	ja (108)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; z.B.: zum Beispiel

Für die Teilpopulation A wird die direktvergleichende Studie VEGA identifiziert, die eine Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab mit Guselkumab und Golimumab, jeweils als Monotherapie, vergleicht. Für das vorliegende Dossier wird der Vergleich des Guselkumab- mit dem Golimumab-Monotherapie-Arm durchgeführt. Da die Studie randomisiert durchgeführt wurde und kein Cross-over zwischen den Armen geplant war, ist der direkte Vergleich von Guselkumab gegenüber der zVT Golimumab auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studie VEGA für die vorliegende Nutzenbewertung vollumfänglich und mit einem geringen Verzerrungspotenzial durchführbar. Die Angaben in den folgenden Abschnitten beziehen sich dementsprechend vornehmlich auf den Guselkumab- und den Golimumab-Monotherapie-Arm, wenn nicht anders angegeben.

Weiterhin konnten auch Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor refraktär oder intolerant waren, in die Studie VEGA eingeschlossen werden. Diese Patienten wären grundsätzlich der Teilpopulation B zuzuordnen, da dies jedoch nur auf 1 Patienten je in diesem Dossier ausgewerteten Studienarm (GUS mono: 1,4% und GOL mono: 1,4%) zutrifft, wurde von einem Zuschnitt und einer separaten Analyse abgesehen (vgl. Tabelle 4-18 und Abschnitt 4.3.1.2.1.8). Die Studienpopulation der Studie VEGA ist somit im Wesentlichen der Teilpopulation A zuzuordnen und wird für diese für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Teilpopulation B wird keine direkt-vergleichende Studie gegenüber der zVT identifiziert. Die Ergebnisse der placebokontrollierten Zulassungstudie QUASAR wird ergänzend in Abschnitt 4.4 zusammengefasst.

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 4.3.1.2.1 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**
VEGA	Multizentrisch, 1:1:1 randomisiert, doppelblind, aktiv-kontrolliert, parallel, Phase IIa (Proof-of-Concept-Studie)	Erwachsene Patienten zwischen 18 – 65 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die naiv gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren sind und auf eine konventionelle Therapie mit oralen oder intravenösen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-MP oder AZA) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Die Studie gliedert sich in 2 Phasen: Kombinationsvergleichsphase (12 Wochen): **Gruppe 1 (n= 71):** *Woche 0* Guselkumab 200 mg intravenös (i.v.) + Golimumab 200 mg subkutan (s.c.) *Woche 2, 6, 10* Golimumab 100 mg s.c. *Woche 4, 8* Guselkumab 200 mg i.v. **Gruppe 2 (n=72):** *Woche 0* Golimumab 200 mg s.c. *Woche 2, 6 ,10* Golimumab 100 mg s.c.	Studiendauer insgesamt: 58 Wochen (inkl. Screening) Screening-Phase: bis zu 8 Wochen Behandlungsphase: 38 Wochen (12 + 26) Safety-Follow-up Phase: 16 Wochen Analysezeitpunkte: Woche 12 Woche 38 Woche 50 1. Datenschnitt: April 2020 (Interimsanalyse) 2. Datenschnitt zu Woche 38	Die Studie wurde an 54 Standorten in 9 durchgeführt. Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Argentinien (3) Australien (3) Brasilien (5) Deutschland (2) Mexico (3) Polen (6) Russland (12) USA (8) Ukraine (12) 11/2018 – 11/2021	**Primärer Endpunkt:** Klinisches Ansprechen zu Woche 12, gemessen an einer Verbesserung des Mayo Scores im Vergleich zu Baseline um ≥30% und ≥3 Punkten mit einer Verringerung des RB-Scores um ≥1 oder eines RB-Scores von 0 oder 1. **Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:** • Symptomatische Remission (einschließlich den Subscores „SF“ und „RB“) • Mukosaheilung

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**
			Gruppe 3 (n= 71): *Woche 0, 4, 8* Guselkumab 200 mg i.v. <u>Monotherapiephase</u> (26 Wochen): **Gruppe 1:** Ab Woche 16 Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) **Gruppe 2:** *Ab Woche 14* Golimumab 100 mg s.c. q4w **Gruppe 3:** *Ab Woche 16* Guselkumab 100 mg s.c. q8w Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen die Kombinationstherapie erhalten haben, bekommen in den folgenden 26 Wochen Guselkumab.	Finaler Datenschnitt wenn der letzte Patient das Safety-Follow-up beendet hat (Woche 50, 15. November 2021).		• (CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen • PGIC • IBDQ • BSFS[a] • PROMIS-29 • PROMIS Fatigue Short Form-7a • C-SSRS Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Die Monotherapie-Patienten behalten die Therapie der ersten 12 Wochen bei. Es findet kein Cross-over statt.			

Abkürzungen: AZA: Azathioprin; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CU: Colitis ulcerosa; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; inkl.: inklusive; i.v.: intravenös; MP: Mercaptopurin; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; q4w: alle 4 Wochen; q8w: alle 8 Wochen; RB: Rektale Blutung; RCT: Randominierste kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); s.c.: subkutan; SF: Stuhlfrequenz; TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha; z. B.: zum Beispiel

Quelle: (9, 113)

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VEGA	GUS 200 mg i.v. + GOL 200 mg s.c. in Woche 0 gefolgt von GOL 100 mg s.c. in Woche 2, 6 und 10 sowie GUS 200 mg i.v. in Woche 4 und 8 (Kombinations-therapie) gefolgt von GUS 100 mg s.c. q8w ab Woche 16 bis Woche 34	GOL 200 mg s.c. in Woche 0 gefolgt von GOL 100 mg s.c. in Woche 2 und GOL 100 mg s.c. q4w ab Woche 14 bis Woche 34	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 gefolgt von GUS 100 mg s.c. q8w ab Woche 16 bis Woche 34	<u>Dokumentation von Vor- und Begleittherapien:</u> Therapien, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienintervention verabreicht werden, müssen im eCRF dokumentiert werden. Alle Behandlungen (verschreibungspflichtige und nicht-verschreibungspflichtige Medikamente, einschließlich Impfstoffe, Vitamine, pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel, nicht-pharmakologische Therapien wie elektrische Stimulation, Akupunktur, besondere Ernährungsformen oder Sportprogramme), die von der Studienintervention abweichen, müssen im eCRF dokumentiert werden. Dies beinhaltet die Art, Dauer, Dosierung, Darreichungsform und Indikation. <u>Vorbehandlung</u> Immunmodulatoren (6-MP, AZA, MTX) sollten 2 Wochen vor der ersten Studienintervention abgesetzt werden. Teilnehmer, die zu Baseline orale 5-ASA-Verbindungen oder orale Kortikosteroide zur Behandlung ihrer CU erhalten, sollten vor Baseline für die vorgeschriebenen Zeiträume eine stabile Dosierung beibehalten. <u>Begleittherapien:</u> Teilnehmer, die die o.g. Therapien zur Behandlung der CU zu Baseline erhalten, sollten, mit Ausnahme der oralen Kortikosteroide, bis Woche 38 eine stabile Dosierung dieser Begleitmedikation erhalten. Nach Woche 0 können Behandlungen nur dann abgebrochen oder reduziert werden, wenn der Prüfarzt dies aufgrund von Toxizität oder sonstiger medizinischer Notwendigkeit für erforderlich erachtet. In diesem Fall sollte die Therapie auch dann nicht wieder aufgenommen werden, wenn die Toxizität wieder verschwindet.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
				• Verringerung der Kortikosteroiddosis (Tapering): Baseline Dosierungen der Kortikosteroide müssen bis Woche 6 beibehalten werden, es sei denn, dies ist aus medizinischen Gründen nicht umsetzbar. Ab Woche 6 müssen alle Teilnehmer mit der Verringerung der Kortikosteroiddosierung entsprechend des empfohlenen Schemas (vgl. Tabelle 4-20) beginnen, es sei denn, dies ist medizinisch nicht umsetzbar, z. B. aufgrund der Verschlechterung der Krankheitsaktivität während der Reduzierung der Kortikosteroide. In diesem Fall können weitere Dosisreduktionen ausgesetzt werden und/oder die Kortikosteroid-Dosierung kann vorübergehend erhöht werden. Diese Erhöhung darf jedoch nicht über die Baseline-Dosis hinausgehen, es sei denn, dies ist aufgrund medizinischer Notwendigkeit erforderlich. In Fällen, in denen die Verringerung der Kortikosteroid-Dosis unterbrochen wurde, sind die Prüfärzte angehalten die Verringerung nach 4 Wochen wiederaufzunehmen. Überschreitungen dieses Zeitplans sind nur zulässig, wenn dies aus medizinischer Notwendigkeit gerechtfertigt ist. • Verbotene Begleittherapien: Teilnehmer, die die folgenden Behandlungen während ihrer Studienteilnahme initiieren, müssen die Studienmedikation abbrechen: · Immunmodulatoren (einschließlich, aber nicht ausschließlich 6-MP, AZA, MTX, Tofacitinib, 6-Thioguanine, Cyclosporin, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus und Sirolimus) · Immunmodulierende Biologikatherapien · Experimentelle Therapien zur Behandlung der CU · Thalidomid oder verwandte Präparate • Teilnehmer sollten keine der folgenden CU-spezifischen Begleitmedikationen neu initiieren:

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
				· Orale oder rektale 5-ASA Präparate · Orale, parenterale oder rektale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason diproprionate · Antibiotika als primäre Therapie der CU · Vollständige parentale oder enterale Ernährung als Behandlung der CU Wenn die genannten Therapien initiiert werden oder bestehende Dosierungen aufgrund medizinischer Notwendigkeit geändert werden, sollten die Teilnehmer weiterhin alle geplanten Studienvisiten durchführen. Dies wird zwar nicht als Abweichung vom Studienprotokoll betrachtet und die Patienten verbleiben auf der ihnen im Rahmen der Studie zugewiesenen Therapie, ggf. kann dies jedoch als Behandlungsversagen gewertet werden.

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathioprin; CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form); etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; GUS: Guselkumab; GOL: Golimumab; i.v.: intravenös; MP: Mercaptopurin; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat; o.g.:oben genannt; q4w: alle 4 Wochen; q8w: alle 8 Wochen; s.c.: subkutan; vgl.: vergleiche; z. B.: zum Beispiel

Quelle: (9)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	71	72	143
MW (SD)	39,1 (13,67)	38,1 (10,47)	
Median	37	37	
Spanne	(18; 65)	(20; 63)	
IQR	(27, 50)	(30; 45)	
Geschlecht			
N	71	72	143
weiblich	31 (43,7%)	30 (41,7%)	
männlich	40 (56,3%)	42 (58,3%)	
Ethnie			
N	71	72	143
Kaukasier	71 (100%)	67 (93,1%)	
Nicht-Kaukasier	0	5 (6,9%)	
Ethnizität			
N	71	72	143
Hispanoamerikaner oder Latino	6 (8,5%)	4 (5,6%)	
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	65 (91,5%)	68 (94,4%)	
Unbekannt	0	0	
Region			
N	71	72	143
Osteuropa	58 (81,7%)	61 (84,7%)	
Lateinamerika	6 (8,5%)	4 (5,6%)	
Rest der Welt	7 (9,9%)	7 (9,7%)	
Gewicht (kg)			
N	71	72	143
MW (SD)	69,64 (16,72)	73,86 (17,11)	
Median	68	71,7	
Spanne	(43; 126,8)	(45,9; 127)	
IQR	(55,5; 79)	(60,55; 87,3)	

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
Größe (cm)			
N	71	72	143
MW (SD)	171,7 (8,69)	171,4 (7,12)	
Median	172	170,7	
Spanne	(156; 194)	(154; 186)	
IQR	(165; 178)	(166,5; 176,5)	
BMI			
N	71	72	143
MW (SD)	23,49 (4,71)	25,0 (5,07)	
Median	22,51	24,20	
Spanne	(15,92; 37,86)	(16,49; 42,43)	
IQR	(19,91; 27,25)	(21,11; 28,18)	
Tabakkonsum			
N	71	72	143
Nichtraucher	56 (78,9%)	62 (86,1%)	118 (82,5%)
Ehemalig Raucher	11 (15,5%)	7 (9,7%)	18 (12,6%)
Raucher	4 (5,6%)	3 (4,2%)	7 (4,9%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Dauer der CU (in Jahren)			
N	71	72	143
MW (SD)	5,37 (5,7)	4,72 (4,48)	
Median	3,26	4,04	
Spanne	(0,37; 29,82)	(0,37; 21,41)	
IQR	(2,13; 6,7)	(1,94; 6,33)	
≤5 Jahre	47 (66,2%)	46 (63,9%)	
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	19 (26,8%)	22 (30,6%)	
>15 Jahre	5 (7%)	4 (5,6%)	
Mayo Score (0-12)			
N	71	72	143
MW (SD)	8,9 (1,33)	8,7 (1,44)	
Median	9	9	
Spanne	(6; 12)	(6; 12)	
IQR	(8; 10)	(8; 10)	

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
Schweregrad der CU			
N	71	72	143
Moderat (6 ≤ Mayo-Score ≤10)	64 (90,1%)	63 (87,5%)	
Schwerwiegend (Mayo-Score >10)	7 (9,9%)	9 (12,5%)	
Partieller Mayo Score (0-9)			
N	71	72	143
MW (SD)	6,3 (1,21)	6,2 (1,24)	
Median	6	6	
Spanne	(3; 9)	(3; 9)	
IQR	(6; 7)	(5; 7)	
Modifizierter Mayo Score (0-9)			
N	71	72	143
MW (SD)	6,7 (1,14)	6,5 (1,26)	
Median	7	7	
Spanne	(4; 9)	(4; 9)	
IQR	(6; 8)	(6; 7)	
Mayo Endoskopischer Subscore (0-3)			
N	71	72	143
Moderat (Subscore =2)	24 (33,8%)	35 (48,6%)	
Schwer (Subscore =3)	47 (66,2%)	37 (51,4%)	
Mayo Stuhlfrequenz Subscore (0-3)			
N	71	72	143
Subscore =1	7 (9,9%)	12 (16,7%)	
Subscore =2	31 (43,7%)	27 (37,5%)	
Subscore =3	33 (46,5%)	33 (45,8%)	
Mayo Rektalblutungen Subscore (0-3)			
N	71	72	143
Subscore =1	7 (9,9%)	12 (16,7%)	
Subscore =2	31 (43,7%)	27 (37,5%)	
Subscore =3	33 (46,5%)	33 (45,8%)	
Krankheitsausmaß			
N	71	72	143
Begrenzt	36 (50,7%)	38 (52,8%)	
Weitreichend	35 (49,3%)	34 (47,2%)	

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
CRP (mg/L)			
N	70	72	142
MW (SD)	12,41 (31,01)	7,68 (18,96)	
Median	3,36	2,48	
Spanne	(0,1; 190)	(0,1; 152)	
IQR	(1,04; 12,1)	(1,2; 7,7)	
CRP >3 mg/L	38 (54,3%)	31 (43,1%)	
CRP ≤3 mg/L	32 (45,7%)	41 (56,9%)	
Fäkales Calprotectin (mg/kg)			
N	67	69	136
MW (SD)	4.369 (7.593,91)	2.507,6 (3.337,52)	
Median	1.511	1.588	
Spanne	(15; 36.000)	(15; 19.188)	
IQR	(495; 4.166)	(421; 3.224)	
Fäkales Calprotectin (>250 mg/kg)	57 (85,1%)	57 (82,6%)	
Fäkales Calprotectin (≤250 mg/kg)	10 (14,9%)	12 (17,4%)	
Baseline Kortikosteroideinnahme			
N	71	72	143
ja	28 (39,4%)	31 (43,1%)	
nein	43 (60,6%)	41 (56,9%)	
Begleittherapien zur Behandlung der CU zu Baseline			
Studienteilnehmer mit ≥1 Begleittherapie zur Behandlung der CU zu Baseline	66 (93%)	66 (91,7%)	132
Aminosaliyclate	63 (88,7%)	62 (86,1%)	125
Mesalamin	59 (83,1%)	59 (81,9%)	
Mesalazin	0	0	
Sulfasalazin	4 (5,6%)	3 (4,2%)	
Kortikosteroide	28 (39,4%)	31 (43,1%)	59
Budesonid	4 (5,6%)	6 (8,3%)	
Dexamethason	0	1 (1,4%)	
Methylprednisolon	11 (15,5%)	9 (12,5%)	
Prednisolon	9 (12,7%)	9 (12,5%)	

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
Prednison	4 (5,6%)	6 (8,3%)	
Vortherapien zur Behandlung der CU			
Studienteilnehmer mit mind. einer Vortherapie zur Behandlung der CU	71 (100%)	72 (100%)	143
Studienteilnehmer mit Kortikosteroiden in der Vortherapie	70 (98,6%)	72 (100%)	143
Studienteilnehmer mit immunmodulierenden Medikamenten in der Vortherapie	28 (39,4%)	24 (33,3%)	52
Studienteilnehmer mit Aminosalicylaten in der Vortherapie	71 (100%)	69 (95,8%)	140
Studienteilnehmer mit Antibiotika in der Vortherapie	27 (38%)	27 (37,5%)	54
Studienteilnehmer mit Biologika oder JAK-Inhibitoren in der Vortherapie	4 (5,6%)	1 (1,4%)	5
Vedolizumab			
N	71	72	143
Nie eingenommen	68 (95,8%)	72 (100%)	
Einnahme ≤1 Jahr	3 (4,2%)	0	
Einnahme >1 bis ≤2 Jahre	0	0	
Einnahme >2 Jahre	0	0	
Tofacitinib			
N	71	72	143
Nie eingenommen	70 (98,6%)	70 (98,6%)	
Einnahme ≤1 Jahr	0	1 (1,4%)	
Einnahme >1 bis ≤2 Jahre	1 (1,4%)	0	
Einnahme >2 Jahre	0	0	
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen, einer Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden und/oder 6-MP/AZA	71 (100%)	72 (100%)	143
Kortikosteroide			
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen, einer Unverträglichkeit oder Abhängigkeit	64 (90,1%)	65 (90,3%)	
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen	31 (43,7%)	32 (44,4%)	
Studienteilnehmer mit einer Abhängigkeit	39 (54,9%)	32 (44,4%)	
Studienteilnehmer mit einer Unverträglichkeit	10 (14,1%)	10 (13,9%)	

VEGA (ITT-Population)			
Charakteristika	**GUS**	**GOL**	**Gesamt**
Immunmodulatoren (6-MP/AZA)			
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen oder einer Unverträglichkeit	24 (33,8%)	19 (26,4%)	
Studienteilnehmer mit einem unzureichenden Ansprechen	16 (22,5%)	15 (20,8%)	
Studienteilnehmer mit einer Unverträglichkeit	9 (12,7%)	5 (6,9)	

Abkürzungen: AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; CU: Colitis ulcerosa; CRP: c-reaktives Protein; GOL: Golimumab; GUS: Guselkumab; ITT: Intention To Treat; IQR: Interquartile Range; JAK: Janus Kinase; kg: Kilogramm; L: Liter; MP: Mercaptopurin; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (9)

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

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A der Indikation Colitis ulcerosa wird die Studie VEGA herangezogen.

Bei der Studie VEGA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-IIa-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab bei Erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa im Vergleich zu Guselkumab und Golimumab, jeweils als Monotherapie. Da die Kombinationstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, steht der Vergleich der beiden Monotherapie-Arme mit Guselkumab oder Golimumab im Vordergrund.

Die Randomisierung erfolgt zentral. Studienteilnehmer werden, mittels computergenerierter Randomisierungsliste, im Verhältnis 1:1:1 einer der 3 Behandlungsgruppen zugeteilt.

Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach einer begleitenden Anwendung von Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das Klinische Ansprechen zu Woche 12, definiert als eine Verbesserung des Mayo Scores im Vergleich zu Baseline um ≥30% und ≥3 Punkten mit einer Verringerung des RB-Scores um ≥1 oder eines RB-Scores von 0 oder 1.

Für die Studie VEGA ist eine Interimsanalyse geplant. Diese erfolgt, nachdem die ersten 30% bis 60% der Studienteilnehmer, die in die Studie randomisiert wurden, die Visite zu Woche 12 entweder abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 12 abgebrochen haben. Zweck der Interimsanalyse ist es, zukünftige klinische Entwicklungsprogramme zu informieren. Nachdem alle randomisiert zugewiesenen Patienten die Erhebung zu Woche 12 entweder abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 12 abgebrochen haben, wird der Datenbankschluss zu Woche 12 stattfinden. Ein weiterer Datenbankschluss erfolgt zu Woche 38, wenn alle randomisierten Patienten die Erhebung zu Woche 38 entweder abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 38 abgebrochen haben. Der letzte Datenbankschluss erfolgt, wenn alle randomisierten Teilnehmer das letzte Sicherheits-Follow-up (16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation in Woche 34, also zu Woche 50) abgeschlossen oder die Studienteilnahme vorher abgebrochen haben.

In der Studie VEGA wurden insgesamt 214 Studienteilnehmer randomisiert, davon

- 71 in den Kombinationstherapie-Arm,
- 72 in den Golimumab Monotherapie-Arm und
- 71 in den Guselkumab Monotherapie-Arm.

Alle in die Studie VEGA randomisierten Patienten haben mindestens eine (partielle oder vollständige) Dosis der Studienintervention erhalten. Die ITT-Analysepopulation sowie die Safety-Analysepopulation umfassen somit alle oben angegebenen 214 randomisierten Patienten (s. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Auswirkungen der COVID-19-Pandemie

Die Studie begann im November 2018 und wurde im November 2021 abgeschlossen, was den Zeitraum einschloss, in dem die globale COVID-19-Pandemie stattfand. Aufgrund von Störungen durch die Pandemie wurden das Screening und das Einschließen von Teilnehmern in die Studie im März 2020 pausiert. Teilnehmer, die bereits in die Studie eingeschlossen waren, erhielten auch während dieser Zeit weiterhin Follow-up-Visiten. Das Einschließen von Teilnehmern in die Studie wurde im Juni 2020 wieder aufgenommen. Die Studie wurde trotz der aufgetretenen Störungen abgeschlossen, und die Ziele wurden erreicht.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Studie sowie die umgesetzten Maßnahmen zur Mitigation präsentiert.

Tabelle 4-19: Einfluss und Mitigationsmaßnahmen der COVID-19 Pandemie auf die Studie VEGA

Bewertungsdimension	Einfluss	Maßnahmen zur Mitigation
Zeitpunkt des Beginns der COVID-19-Pandemie im Verhältnis zum Studienabschluss	Die Studie war noch im Gange, als die COVID-19-Pandemie begann; die Studie wurde im November 2021 abgeschlossen	In das Studienprotokoll wurde ein COVID-19-Appendix integriert
Sicherheit der Teilnehmer	Die COVID-19-Pandemie hatte begrenzte Auswirkungen auf die Möglichkeit, die Sicherheit der Teilnehmer zu überwachen und zu managen	Labortests wurden lokal durchgeführt und andere Visiten zur Evaluation der Sicherheit konnten virtuell durchgeführt werden
Rekrutierung und Bindung	Das Screening und das Einschließen von Studienteilnehmern in die Studie wurden von März bis Juni 2020 pausiert; Abbrüche der Studienintervention und der Studienbeteiligung aufgrund der COVID-19-Pandemie waren begrenzt	Teilnehmer, die bereits in die Studie eingeschrieben waren, erhielten während der Pausierung des Screenings/der Einschreibung weiterhin Follow-up-Visiten
Behandlungstreue	Eine begrenzte Anzahl von Teilnehmern hat aufgrund der COVID-19-Pandemie Dosen der Studienmedikation verpasst.	Teilnehmer, die Dosen verpasst haben, setzten ihr Dosierungsschema wie geplant fort
Protokollkonformität	COVID-19-bedingte Abweichungen vom Protokoll hatten keinen Einfluss auf die Analysen der primären und wesentlichen sekundären Endpunkte und die Integrität der Studie	Wesentliche und geringfügige COVID-19-bezogene Abweichungen vom Protokoll wurden nachgehalten und im CSR zusammengefasst; Fernvisiten waren erlaubt
Datenvollständigkeit/-qualität/-heterogenität	Die aufgrund von COVID-19 fehlenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten waren in der Woche 12 und Woche 38 begrenzt	Die Bewertung fehlender Daten wurde im CSR durchgeführt und diskutiert
Power/Wahrscheinlichkeit des Erfolgs	Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie waren minimal	Es waren keine Maßnahmen notwendig

Bewertungsdimension	Einfluss	Maßnahmen zur Mitigation
Studienintegrität/Interpretierbarkeit	Die COVID-19-Pandemie hatte nur begrenzt Einfluss auf die Studie	In das Studienprotokoll wurde ein COVID-19-Appendix integriert; die Auswirkungen von COVID-19 wurden für die Analysen im Studienreport in die Estimands für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen
Interimsanalyse und Charta des Datenmanagementausschusses	Alle Studienteilnehmer, die in Interimsanalyse einbezogen wurden, wurden vor der Unterbrechung der Rekrutierung eingeschrieben	N/A
Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); NA: Nicht verfügbar Quelle: (9)		

Evaluation zum Abbruch der Studienmedikation und Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsevaluation

Protokollgemäß haben alle Studienteilnehmer, die die Studienmedikation der Studie VEGA vor der Woche 12 Visite vorzeitig beenden (Abbruch der Studienmedikation vor Woche 12), eine Visite zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation, die der regulären Erhebung zu Woche 12 entspricht, sowie 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienintervention eine abschließende Sicherheits-Follow-up-Visite. Bei Teilnehmern, die die Studienteilnahme vor Woche 12 vollständig beenden, wird ebenfalls zum Zeitpunkt des Studienabbruchs eine Visite durchgeführt, die der regulären Erhebung zu Woche 12 entspricht (vgl. Abbruch Studienmedikation vor Woche 12). Das Sicherheits-Follow-up 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienintervention entfällt (96).

Die reguläre Erhebung zu Woche 12 und somit auch bei Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme vor Woche 12 umfasst eine Endoskopie, die Erhebung des Mayo Scores und des BFSF, alle PROs (IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a, PGIC), die Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit (u. a. UE, die C-SSRS, CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme, Hospitalisierungen und Operationen), klinische Laborparameter, Parameter zur Pharmakokinetik sowie Parameter zur Pharmakodynamik und Biomarkern.

Im Rahmen der abschließenden Sicherheits-Follow-up-Visite werden erneut die Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit (u. a. UE, die C-SSRS, CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme, Hospitalisierungen und Operationen) und Parameter zur Pharmakokinetik erhoben (96). Erhebungen zu Wirksamkeitsendpunkten und PRO werden zu diesem Zeitpunkt nicht mehr erhoben.

Bei Studienteilnehmern, die die Studienmedikation oder die Studienteilnahme nach Woche 12 vorzeitig beenden, wird zum Zeitpunkt des Abbruchs eine weitere Visite durchgeführt (*Early Term*). Diese umfasst eine Endoskopie, die Erhebung des Mayo Scores sowie alle PROs (IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a, PGIC), die Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit (u. a. UE, die C-SSRS, CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme, Hospitalisierungen und Operationen), klinische Laborparameter, die Parameter zur Pharmakokinetik sowie die Parameter zur Pharmakodynamik und Biomarkern. Die Sicherheits-Follow-up-Visite findet auch hier nur für diejenigen Studienteilnehmer statt, die die Studienmedikation, nicht aber die Studienteilnahme, abgebrochen haben (96). Die dort erhobenen Parameter entsprechen den zuvor genannten Parametern bei Studienteilnehmern, die die Studienmedikation vor der Woche 12 Visite vorzeitig beenden.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1-3). Die Teilpopulation A wird vom G-BA aktuell definiert als „Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen“ (43). Die konventionelle Behandlung der CU umfasst 5-Aminosalizylate, Kortikosteroide, Azathioprin, und 6-Mercaptopurin (15). Die Teilpopulation B ist definiert als „Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen“ (43).

Die Zielpopulation der Studie VEGA sind Erwachsene mit aktiver, mittelschwerer bis schwerer CU. Studienteilnehmer müssen naiv gegenüber einer Vortherapie mit TNF-alpha-Inhibitoren sein und auf eine vorangegangene konventionelle Therapie (orale oder intravenöse Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben. Auch Studienteilnehmer mit einer Steroidabhängigkeit (d. h. Kortikosteroide können nicht reduziert werden, ohne dass die CU-Symptomatik wieder auftritt) sind in die Studie VEGA eingeschlossen.

Für die Studie VEGA galten die folgenden Einschlusskriterien:

Eingeschlossene Patienten mussten zwischen 18 und 65 Jahre alt sein und die Zeit seit der bestätigten CU-Diagnose musste mindestens 3 Monate betragen. Die Krankheitsschwere bzw. eine moderate bis schwere, aktive CU wurden folgendermaßen definiert:

- Ein Mayo Score von ≥6 bis 12 zu Baseline (Woche 0), wobei der über das zentrale Review der Videoendoskopie ermittelte Mayo Endoskopie Score verwendet wird.

- Der über das zentrale Review der Videoendoskopie ermittelte Mayo Endoskopie Score zum Screening musste ≥2 betragen.

Die Einschlusskriterien hinsichtlich der Krankheitsschwere sind weitgehend mit denen der Zulassungsstudie QUASAR vergleichbar (7). Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor refraktär oder intolerant waren, konnten in die Studie VEGA eingeschlossen werden. Diese Patienten wären grundsätzlich der Teilpopulation B zuzuordnen, da dies jedoch nur auf 1 Patienten pro in diesem Dossier ausgewerteten Studienarm (GUS mono: 1,4% und GOL mono: 1,4%) zutrifft, wurde von einem Zuschnitt und einer separaten Analyse abgesehen (vgl. Tabelle 4-18 und Abschnitt 4.3.1.2.1.8). Die Studienpopulation der Studie VEGA ist somit im Wesentlichen der Teilpopulation A zuzuordnen und wird für diese in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

Die Studie VEGA gliedert sich in 2 Phasen: Eine 12-wöchige Kombinationsvergleichsphase, gefolgt von einer 26-wöchigen Monotherapiephase. Zu Woche 0 werden die Teilnehmer randomisiert nach dem Schema 1:1:1 auf die 3 Studienarme verteilt. Sie werden entweder der Kombinationstherapie mit Guselkumab und Golimumab, der Monotherapie mit Golimumab oder der Monotherapie mit Guselkumab zugewiesen. Teilnehmer, die randomisiert dem Kombinationstherapie-Arm zugewiesen werden, erhalten nach Woche 12 eine Monotherapie mit Guselkumab. Ein Cross-Over ist dabei nicht vorgesehen. Teilnehmer, die randomisiert einer der beiden Monotherapien mit Guselkumab oder Golimumab zugewiesen werden, behalten diese Studienintervention auch nach Woche 12 bei (s. u.).

Die Studie VEGA wurde ursprünglich durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Guselkumab und Golimumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zu untersuchen. Der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch der Vergleich zwischen den beiden Monotherapie-Armen mit Guselkumab (Intervention) oder Golimumab (Vergleichstherapie) zugrunde gelegt. Der Guselkumab-Monotherapie-Arm wird daher folgend ebenfalls als Intervention bezeichnet.

Gruppe 1 (Kombinationstherapie): Gruppe 1 erhält in Woche 0 200 mg Guselkumab i.v. und 200 mg Golimumab s.c., zu Woche 2, 6 und 10 Golimumab 100 mg s.c. und zu Woche 4 und 8 200 mg Guselkumab i.v. Ab Woche 16 setzen die Studienteilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort.

Gruppe 3 (Guselkumab Monotherapie): Gruppe 3 erhält in Woche 0, 4 und 8 200 mg Guselkumab i.v. als Induktionstherapie. Ab Woche 16 setzen die Studienteilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort. Die in Gruppe 3 untersuchte Dosierung von Guselkumab entspricht sowohl in der Induktion als auch in der Erhaltungstherapie der gemäß Fachinformation empfohlenen Standarddosierung im Anwendungsgebiet (1-3).

Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuhalten, bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. bzw. s.c. zu den Visiten, bei denen je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsintervention bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist.

Die Fortführung der Therapie mit Aminosalicylaten und Kortikosteroiden zur Behandlung der CU während der Studie VEGA war grundsätzlich erlaubt. Sofern medizinisch möglich, wird die Kortikosteroiddosis bei Studienteilnehmern, die zu Baseline Kortikosteroide erhalten haben, ab Woche 6 schrittweise nach dem im Protokoll festgelegten Schema reduziert (sog. Tapering). Das Tapering-Schema ist in Tabelle 4-20 beschrieben. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Guselkumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (1-3). Die Bedingungen für den protokollgemäßen Einsatz von Begleittherapien vor und während der Studie sowie verbotene Begleittherapien und Maßnahmen bei Neuinitiierung und Dosisanpassungen von Begleittherapien sind ausführlich in Tabelle 4-20 beschrieben.

Tabelle 4-20: Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide in der Studie VEGA gemäß Studienprotokoll

Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide (außer Budesonid und Beclomethason)	
Dosis von >15 mg/Tag Prednison oder äquivalent	Reduktion der Tagesdosis um 5 mg pro Woche bis diese 10 mg/Tag beträgt, anschließend Reduktion der Tagesdosis um 2,5 mg/Woche bis diese 0 mg/Tag beträgt
Dosis von 11 bis 15 mg/Tag Prednison oder äquivalent	Reduktion der Tagesdosis auf 10 mg für die Dauer einer Woche, dann Reduktion der Tagesdosis um 2,5 mg/Woche, bis diese 0 mg/Tag beträgt
Dosis von ≤10 mg/Tag Prednison oder äquivalent	Reduktion der Tagesdosis um 2,5 mg/Woche, bis diese 0 mg/Tag beträgt
Empfohlenes Tapering-Schema für orales Budesonid und Beclomethason	
Studienteilnehmer, die Budesonid oder Beclomethason erhalten, sollten ihre gemäß lokaler klinischer Praxis reduzieren, bis diese 0 mg pro Tag beträgt.	
Abkürzungen: mg: Milligramm Quelle: (114)	

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Monotherapie-Arm mit Golimumab als aktiver Komparator (Gruppe 2) betrachtet. Wie auch in der Interventionsgruppe bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. bzw. s.c. zu den Visiten, bei denen je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsintervention bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist, um eine adäquate Verblindung aufrechtzuhalten.

Gruppe 2: Gruppe 2 erhält in Woche 0 200 mg Golimumab s.c. gefolgt von 100 mg Golimumab s.c. in den Wochen 2, 6 und 10 als Induktionstherapie. Ab Woche 14 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen (q4w) fort.

Die Fortführung der Therapie mit Aminosalicylaten und Kortikosteroiden zur Behandlung der CU während der Studie VEGA war grundsätzlich erlaubt. Sofern medizinisch möglich, wird die Kortikosteroiddosis bei Studienteilnehmern, die zu Baseline Kortikosteroide erhalten haben, ab Woche 6 schrittweise nach dem im Protokoll festgelegten Schema reduziert (sog. Tapering). Das Tapering-Schema ist in Tabelle 4-20 beschrieben.

Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Golimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (115, 116). Die Bedingungen für den protokollgemäßen Einsatz von Begleittherapien vor und während der Studie sowie verbotene Begleittherapien und Maßnahmen bei Neuinitiierung und Dosisanpassungen von Begleittherapien sind ausführlich in Tabelle 4-17 beschrieben.

Die Vergleichstherapie zur Ableitung des Zusatznutzens ist in der Studie VEGA adäquat umgesetzt

Die europäische Fachinformation von Golimumab empfiehlt gewichts- bzw.-responseabhängig 2 Dosierungsintervalle für die Erhaltungstherapie: Für Patienten, die weniger als 80 kg wiegen, wird eine Erhaltungstherapie mit Golimumab 50 mg q4w ab Woche 6 empfohlen, sofern sie auf die vorangegangene Induktionstherapie (GOL 200mg zu Woche 0, gefolgt von 100 mg zu Woche 2) adäquat angesprochen haben. Für Patienten, die mindestens 80 kg wiegen oder Patienten, die weniger als 80 kg wiegen und zu Woche 6 nicht adäquat angesprochen haben wird gemäß Fachinformation anschließend an das o. g. Induktionsschema eine Erhaltungsdosierung von 100 mg q4w empfohlen. Die Fachinformation der FDA empfiehlt 100 mg q4w als Erhaltungstherapie für alle Patienten (117). Für die Nutzenbewertung wird die Erhaltungstherapie mit Golimumab 100 mg q4w vor dem Hintergrund der Versorgungssituation in Deutschland und der Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit als relevanter Komparator erachtet. Grundlage der Betrachtung der Versorgungssituation in Deutschland ist eine Analyse der vom Kompetenznetz Darmerkrankungen durchgeführten prospektiven Registerstudien, die unter dem Namen UMBRELLA-IBD Netzwerk zusammengefasst sind (118). Für die vorliegende Analyse sind daraus insbesondere die in Deutschland durchgeführten Registerstudien RUN-UC, VEDO-IBD, BioColitis und das TARGET-IBD Registry relevant. In die Analyse eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die eine gesicherte CU-Diagnose gemäß den Kriterien der deutschen und europäischen Leitlinie aufweisen und zwischen 2017 und 2023 eine neu initiierte Therapie mit Golimumab erhielten. Daraus ergibt sich eine Stichprobe von insgesamt 222 Patienten für die vollständige Baselinedaten vorliegen. Hinsichtlich Alter, dem Geschlechterverhältnis und dem medianen Gewicht sind die Patienten aus dem UMBRELLA-IBD Netzwerk weitgehend mit dem Golimumab-Arm der Studie VEGA vergleichbar. Die Patienten im Register weisen lediglich eine etwas längere mediane Erkrankungsdauer auf (UMBRELLA-IBD Netzwerk: 6 Jahre, VEGA GOL-Arm: 4 Jahre). Für 12 Patienten liegen sowohl Angaben zum Gewicht als auch zur Dosierung von Golimumab in der Erhaltungsphase vor, davon 9 (75,0%) Patienten mit einem Gewicht von unter 80 kg. Von diesen erhielten alle Patienten Golimumab 100 mg q4w. Auch bei einer relativ kleinen Stichprobe zeigen die Daten aus deutschen Registern, dass Golimumab 100 mg q4w nicht nur für Patienten >80 kg die Standarddosierung in der Erhaltungstherapie ist, sondern mehrheitlich auch bei Patienten, die ≤80 kg wiegen. Die Erhaltungsdosierung von Golimumab 100 mg q4w stellt somit allgemein eine Standarddosierung im deutschen Versorgungskontext dar, was die Relevanz von Golimumab in einer Dosierung von 100 mg q4w als Komparator bestätigt.

Zusätzlich zur Analyse der Versorgungssituation in Deutschland wird im nächsten Schritt der EPAR Variation Report (119) zum Zulassungsverfahren von Golimumab in der CU herangezogen, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse in Zusammenhang mit der Erhaltungsdosierung zu identifizieren. Die EMA kommt im initialen Zulassungsverfahren zu dem Schluss, dass basierend auf den Daten der Zulassungsstudien, insbesondere Patienten ≥80 kg Gewicht von der höheren Dosis von 100 mg q4w hinsichtlich der Wirksamkeit profitieren. Für Patienten <80 kg Gewicht seien keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Dosierungen ersichtlich (119). Bezogen auf die Datensituation im vorliegenden Nutzendossier kann daher angenommen werden, dass alle Studienteilnehmer im Golimumab-Komparatorarm der Studie VEGA eine mindestens adäquat wirksame Therapie erhalten haben. Bezüglich der Sicherheit der beiden Dosierungen wurde im Zulassungsverfahren eine höhere Rate an SUE im 100 mg q4w-Arm verglichen mit dem 50 mg q4w-Arm festgestellt (119). Im abschließenden Schritt wurden vor dem Hintergrund dieser Aussagen im EPAR die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der Studie VEGA, insbesondere die SUE, und die Subgruppenanalysen zum Gewicht genauer betrachtet. Diese sind im vorliegenden Modul 4 C, den entsprechenden Subgruppenanhängen sowie dem Zusatzanalysendokument ausführlich berichtet (8). Weder in den patientenrelevanten Wirksamkeits- noch in den Sicherheitsendpunkten zeigen sich relevante Interaktionen für das Merkmal „Gewicht“. Auch bei der weiteren Betrachtung der Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich kein Hinweis für eine Verzerrung zu Gunsten der Intervention. SUE sind bei 4 Studienteilnehmern (5,6%) im GUS-Arm und ebenfalls 4 Studienteilnehmern (5,6%) im GOL-Arm aufgetreten. 3 der 4 Patienten mit SUE im GOL-Arm sind dabei dem 4. Gewichtsquartil (≥87,3 kg) zuzuordnen und haben Golimumab somit fachinformationskonform erhalten (8, 9).

Zusammenfassend bildet das Dosierungsschema von Golimumab in der Studie VEGA basierend auf den Daten aus dem deutschen Versorgungskontext die Versorgungssituation adäquat ab. Aus dem EPAR-Report und den Subgruppenanalysen der Studie VEGA sowie den Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit ist außerdem ersichtlich, dass sich weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zugunsten der Intervention mit Guselkumab ergibt. Das in der Studie VEGA eingesetzte Erhaltungsdosierungsschema von GOL 100 mg q4w stellt somit insgesamt einen adäquaten Komparator für die Nutzenbewertung von Guselkumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren CU dar.

4.3.1.2.1.5 Nachbeobachtungszeiten, Studien- und Therapieabbrüche

Im folgenden Abschnitt werden die Nachbeobachtungszeiten, die Studien- und Therapieabbrüche der Studie VEGA aufgeführt und erläutert.

Nachbeobachtungszeiten

Tabelle 4-21: Mediane Nachbeobachtungszeiten in Wochen der Studie VEGA

Endpunkt	**Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen**	
	Guselkumab	**Golimumab**
Symptomatische Remission	38,1	38,1
IBDQ	38,1	38,1
PGIC	38,1	38,1
PROMIS-29	38,1	38,1
PROMIS Fatigue SF-7a	38,1	38,1
Verträglichkeit	50,1	50,1
Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a Quelle: (8)		

Die mediane Nachbeobachtungsdauer in Wochen ist in der Studie VEGA zwischen den Behandlungsarmen über alle Endpunkte hinweg mit rund 38 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte und PRO) bzw. rund 50 Wochen (Sicherheit und Verträglichkeit) nahezu identisch. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Wochen ist ergänzend im Zusatzanalysendokument berichtet und weist Unterschiede zwischen den Armen zwischen 2,42% und 6,79% auf (8).

Studien- und Therapieabbrüche

In Tabelle 4-22 sind die Studien- und Therapieabbrüche in der Studie VEGA getrennt nach Studienarmen aufgeführt. Es werden nur Gründe aufgeführt, die in mindestens einem Studienarm tatsächlich aufgetreten sind.

Tabelle 4-22: Studien- und Therapieabbrüche in der Studie VEGA

	Guselkumab N=71	**Golimumab N=72**
Patienten mit Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 50[a]		
Gesamt (n, %)	11 (15,5)	13 (18,1)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,4)	8 (11,1)
Unerwünschte Ereignisse - Andere	1 (1,4)	-
Lost-to-Follow-up	1 (1,4)	2 (2,8)
Andere	7 (9,9)	3 (4,2)
COVID-19 bedingte Umstände	6 (8,5)	2 (2,8)
Tod	1 (1,4)	-
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 34[a, b]		
Gesamt (n, %)	6 (8,5)	13 (18,1)
Fehlende Wirksamkeit	2 (2,8)	2 (2,8)
Unerwünschte Ereignisse – Verschlechterung der CU-Erkrankung	-	3 (4,2)
Unerwünschte Ereignisse - Andere	1 (1,4)	1 (1,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,4)	6 (8,3)
Ausbleibende Verbesserung der Erkrankung	-	4 (5,6)
Andere – COVID-19 bedingte Umstände	2 (2,8)	1 (1,4)

a: Die letzte Verabreichung der Studienmedikation erfolgt in der Studie VEGA zu Woche 34. Anschließend war es entsprechend nicht mehr möglich die Studienmedikation abzubrechen, sondern nur noch die Studienteilnahme insgesamt.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CU: Colitis ulcerosa; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: (8)

In der Studie VEGA hatten 4 der 11 Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm und 8 der 13 Studienteilnehmer im Golimumab-Arm, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, zu einem früheren Zeitpunkt bereits die Studienmedikation abgebrochen. Bis auf einen Studienteilnehmer im Golimumab-Arm, dessen letzte Visite zu Woche 34 stattfand, haben alle Studienteilnehmer, die vor dem Abbruch der Studienteilnahme nicht die Studienmedikation abgebrochen hatten (GUS: n=7, GOL: n=5), die Visite zu Woche 38 abgeschlossen.

Einer der häufigsten Gründe für Studienabbrüche, insbesondere im Guselkumab-Arm, waren COVID-19 bedingte Umstände. Der Auflistung im Studienreport ist zu entnehmen, dass 5 von 6 dieser Abbrüche im Guselkumab-Arm (1 von 2 im Golimumab-Arm) nach Woche 38 durch die aufgrund von COVID-19 geltenden Restriktionen bedingt waren (9). Es fehlt für diese Patienten somit nur die abschließende Sicherheits-Follow-up Visite, die Erhebung der

Wirksamkeitsendpunkte und PRO war davon nicht beeinflusst. Im Golimumab-Arm waren Abbrüche auf Wunsch des Patienten der häufigste Grund für einen Abbruch der Studie (11,1%).

Im Guselkumab-Arm der Studie VEGA haben 6 Studienteilnehmer (8,5%) die Studienmedikation abgebrochen, im Golimumab-Arm 13 (18,1%). Im Guselkumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichermaßen auf unterschiedliche Gründe. Häufigster Grund für den Abbruch im Golimumab-Arm waren Abbrüche auf Wunsch des Patienten (8,3%), wovon wiederum 4 Patienten keine Verbesserung der CU-Erkrankung verspürten.

Die Anzahl der Studienabbrüche ist zwischen den beiden Armen weitgehend ausgeglichen. Im Golimumab-Arm haben im Vergleich zum Guselkumab-Arm 7 Studienteilnehmer mehr die Studienmedikation abgebrochen. Getrieben ist diese Differenz vor allem durch mangelnde Wirksamkeit, die ausbleibende Verbesserung der CU-Erkrankung sowie UE, die eine Verschlechterung der CU-Erkrankung anzeigen im Komparator-Arm (insgesamt 9 Abbrüche der Studienmedikation). Die fehlenden Werte aufgrund von Therapie- und Studienabbrüchen werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat durch die präspezifizierte NRI (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4) ersetzt. Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die Therapie- und Studienabbrüche zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Guselkumab führen.

4.3.1.2.1.6 Wichtige Protokollabweichungen

Der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einer erheblichen Protokollverletzung (Major Protocol Deviations, MPD) bis Woche 50 beträgt in der vollständigen randomisierten Population der Studie VEGA 29,9% (GUS-mono: 26,8%, GOL-mono: 30,6%). Die aufgetretenen MPDs und insbesondere MPDs, die in Zusammenhang mit der COVID-19 Pandemie aufgetreten sind, sind im Studienbericht der Studie VEGA ausführlich berichtet.

Im GUS-mono-Arm und im GOL-mono-Arm ist sowohl die Anzahl der MPDs insgesamt als auch die Art der aufgetretenen MPDs vergleichbar. Die MPDs sind überwiegend der Kategorie „Andere“ zuzuordnen, wobei diese wiederum vor allem in der Unterkategorie „Klinische Laborwerte bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten nicht erhoben“ aufgetreten sind. Da die klinischen Laborwerte nicht in die im vorliegenden Dossier berichteten und zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Wirksamkeitsendpunkte einfließen, wird dadurch von keiner Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen (9). Weitere MPDs sind vor allem in den Kategorien „Screening-Endoskopie nicht im vorgesehenen Zeitfenster durchgeführt“ und im Studienverlauf nicht durchgeführten Endoskopien (einschließlich Woche 38) zuzuordnen (9). Aus den Rücklaufquoten für den Mayo Endoskopie Score ist jedoch ersichtlich, dass in beiden Armen zu Woche 38 für über 70% der Studienteilnehmer Daten erhoben wurden. Der Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt nur rund 4 Prozentpunkte (8).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt, und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

4.3.1.2.1.7 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie VEGA beziehen sich auf den Erhebungszeitraum vom 20. November 2018 bis zum 15. November 2021. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Datenschnitt zu Woche 38 für die Analysen herangezogen. Die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden zu Woche 50 (Ende des Sicherheits-Follow-Ups, vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.1) ausgewertet. Dies entspricht dem Vorgehen im Studienbericht (9). Beide Datenschnitte waren präspezifiziert (114).

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Hinsichtlich der demografischen Merkmale sind die beiden Monotherapie-Arme der Studie VEGA vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag bei 39,1 Jahren im Guselkumab-Arm und 38,1 Jahren im Golimumab-Arm. Im Guselkumab-Arm waren 43,7% der Patienten weiblich, im Golimumab-Arm waren es 41,7%. Der größte Anteil der Patienten der Studie VEGA war weiß (100% bzw. 93,1% im Guselkumab- bzw. Golimumab-Arm). Die Mehrheit der Patienten waren Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatinos (91,5% im Guselkumab bzw. 94,4% im Golimumab-Arm) und die Patienten stammten zum Großteil aus Osteuropa (81,7% im Guselkumab- bzw. 84,7% im Golimumab-Arm) und Lateinamerika (8,5% im Guselkumab- bzw. 5,6% im Golimumab-Arm). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten lag bei 69,64 kg im Guselkumab- und 73,86 kg im Golimumab-Arm. Auch die Körpergröße war mit durchschnittlich 171,7 cm im Guselkumab-Arm und 171,4 cm im Golimumab-Arm vergleichbar.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Monotherapie-Behandlungsarme zu Baseline grundsätzlich vergleichbar. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 5,37 Jahren im Guselkumab- und 4,72 Jahren im Golimumab-Arm. Gemessen anhand des Mayo-Scores wiesen zu Baseline 90,1% im Guselkumab- bzw. 87,5% im Golimumab-Arm eine moderate Krankheitsschwere ($6 \leq$ Mayo Score ≤ 10) auf. Eine schwere CU (Mayo Score >10) lag bei 9,9% der Patienten im Guselkumab- und bei 12,5% der Patienten im Golimumab-Arm vor. Der durchschnittliche Mayo Score betrug 8,9 im Guselkumab- bzw. 8,7 im Golimumab-Arm. Der mediane Calprotectin-Wert war mit 1.511 im Guselkumab-Arm und 1.588 im Golimumab-Arm ebenfalls vergleichbar.

Gruppenunterschiede werden im Hinblick auf den endoskopischen Subscore des Mayo-Scores deutlich. Ein größerer Anteil der Patienten im Guselkumab-Arm wies zu Beginn einen Endoskopie-Subscore auf, der mit einer schweren Erkrankung (Subscore=3) übereinstimmt (66,2% im Guselkumab- bzw. 51,4% im Golimumab-Arm). Hinsichtlich des CRP-Blutwertes wies ein höherer Anteil der Patienten im Guselkumab-Arm eine erhöhte CRP-Konzentration (>3) zu Baseline auf (54,3% bzw. 43,1%). Auch die mediane CRP-Konzentration des Guselkumab-Arms war mit 3,36 im Vergleich zu 2,48 im Golimumab-Arm stärker erhöht.

Zu Baseline erhielt ein Großteil der Studienteilnehmer beider Therapiearme eine begleitende Medikation zur Behandlung der CU (93% im Guselkumab bzw. 91,7% im Golimumab-Arm). Die Art der Begleitmedikation war zwischen den Therapiearmen mit 88,7% bzw. 86,1% Aminosalicylate und 39,4% bzw. 43,1% Kortikosteroide im Guselkumab- bzw. Golimumab-Arm vergleichbar. Eine begleitende Einnahme von Immunmodulatoren war ausgeschlossen, weshalb keiner der Studienteilnehmer zu Baseline Immunmodulatoren einnahm.

Auch hinsichtlich der vorangegangenen Therapien waren die Therapiearme vergleichbar: 100% der Patienten beider Therapiearme waren vor Studienstart bereits mit Medikamenten zur Behandlung der CU vortherapiert. Am stärksten vertreten war eine Vortherapie mit Kortikosteroiden (98,6% im Guselkumab- bzw. 100% im Golimumab-Arm) und/oder Aminosalicylaten (100% im Guselkumab- bzw. 95,8% im Golimumab-Arm). Einige der Patienten erhielten zuvor auch immunmodulierende Medikamente (39,4% im Guselkumab- bzw. 33,3% im Golimumab-Arm) und/oder Antibiotika (38% im Guselkumab- bzw. 37,5% im Golimumab-Arm). Eine Vortherapie mit Biologika oder JAK-Inhibitoren lag hingegen nur bei 5,6% im Guselkumab- bzw. 1,4% im Golimumab-Arm vor. Aus den Subgruppenanalysen im klinischen Studienreport geht hervor, dass von den Studienteilnehmern, die mit Biologika oder JAK-Inhibitoren vortherapiert waren, 1 Studienteilnehmer (1,4%) im Guselkumab-Arm ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf Vedolizumab und 1 Studienteilnehmer (1,4%) im Golimumab-Arm ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf Tofacitinib gezeigt hatte (9). Die übrigen 3 Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm, die mit Biologika oder JAK-Inhibitoren vortherapiert waren, waren lediglich Biologika-erfahren, d. h. sie sind in der Vergangenheit zwar gegenüber einer solchen Therapie exponiert gewesen, haben auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt und sind somit der Teilpopulation A zuzuordnen (9).

Insgesamt sind der Guselkumab und Golimumab-Monotherapie-Arm hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Merkmale sowie Vor- und Begleittherapien gut vergleichbar. Zentrale Merkmale der Krankheitsschwere, wie der Mayo Score, der modifizierte Mayo Score und die Ausdehnung der Erkrankung stimmen zudem weitgehend mit der in der Zulassungsstudie QUASAR untersuchten Population überein (120, 121). Die Baselinecharakteristika der Studie VEGA bilden sowohl hinsichtlich der demografischen und klinischen Merkmale als auch der Vor- und Begleittherapien das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktive CU in der Teilpopulation A adäquat ab. Weitere Details können Tabelle 4-18 entnommen werden.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie VEGA handelt es sich um eine global durchgeführte Studie mit 54 Studienzentren in 9 Ländern. Die Region mit dem größten Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer ist Osteuropa (hier: Polen, Russland, Ukraine). In die Kategorie „Rest der Welt“ fallen Studienzentren aus Deutschland, den USA und Australien. Über 90% der Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm und Golimumab-Arm der Studie VEGA sind weißer Hautfarbe.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien setzen hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (auf Basis des Mayo Scores) sowie Vor- und Begleittherapien einen engen Rahmen auf Basis allgemein anerkannter und für Studien im Anwendungsgebiet üblicher Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben (35). Somit ist insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie VEGA im deutschen Versorgungskontext die Zielpopulation adäquat erfassen und die Ergebnisse übertragbar sind. Die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ weisen zudem nicht auf eine relevante Effektmodifikation hin.

Das Dosierungsschema mit GOL 100 mg q4w in der Erhaltungstherapie des Komparatorarms der Studie VEGA bildet, basierend auf den Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, die Versorgungssituation für alle Studienteilnehmer adäquat ab. Das eingesetzte Erhaltungsdosierungsschema stellt somit insgesamt einen adäquaten Komparator für die Nutzenbewertung von Guselkumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren CU dar.

Insgesamt gibt es keine Hinweise auf relevante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VEGA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VEGA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-IIa-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab bei Erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa im Vergleich zu Guselkumab und Golimumab, jeweils als Monotherapie. Da die Kombinationstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, steht der Vergleich der beiden Monotherapie-Arme mit Guselkumab oder Golimumab im Vordergrund.

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Das IWRS weist jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zu. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Behandlungszuteilung festgelegt und die passende Studienmedikation für jeden Studienteilnehmer zugeteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte eine Verblindung der Patienten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird den Studienteilnehmern zusätzlich zu ihrer Studienmedikation nach Bedarf ein Placebo verabreicht (i.v. bzw. s.c.). Placebo und Studienintervention sehen dabei identisch aus. Studienteilnehmer, die versehentlich entblindet werden, werden im Rahmen der Studie nicht weiter behandelt und sollen die im Protokoll spezifizierten Abläufe bei Abbruch der Studienintervention durchlaufen. Die Verblindung der Patienten wurde bis zum finalen Datenbankschluss zu Woche 50 aufrechterhalten.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie VEGA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie VEGA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Mögliche Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Durchführung der Studie sowie Maßnahmen zur Mitigation sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 diskutiert. Es ergibt sich daraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die Studie VEGA. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der

Studie VEGA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie VEGA ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**		**Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität**					**Verträglichkeit**	
	UE, die zum Tod führten (im Rahmen der Verträglichkeit)	Mukosaheilung[a]	(CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	Symptomatische Remission (einschließlich SF und RB)	PROMIS-29[b]	PROMIS Fatigue SF-7a	PGIC	IBDQ	UE	C-SSRS
VEGA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Umfasst die Operationalisierungen *Endoskopische Verbesserung*

b: Umfasst die Skalen Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten sowie die Schmerzintensität NRS

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CU: Colitis ulcerosa, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NRS: Numerische Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*); PGIC: Patient's Global Impression of Change, PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RB: Rektale Blutung, SF: Stuhlfrequenz; SF: Short Form; UE: Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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. Schwerwiegende 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

Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Symptomatische Remission und Mukosaheilung

Morbidität – Symptomatische Remission und Mukosaheilung - RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Symptomatische Remission

Studie	Operationalisierung
VEGA	In klinischen Studien wird für die Bestimmung der Krankheitsschwere und Ausdehnung häufig der Mayo Score verwendet (26). Dieser wurde hinsichtlich der Bestimmung der Krankheitsschwere als milde, moderate oder schwer CU basierend auf den Kriterien von Truelove und Witts (27) und hinsichtlich der endoskopischen Bewertung basierend auf den Kriterien von Baron et al. (28) entwickelt. Der vollständige Mayo Score setzt sich aus 4 Subscores zusammen, welche sowohl patientenberichtete Symptome wie Stuhlfrequenz (SF) und rektale Blutungen (RB) als auch objektive Befunde wie die endoskopische Aktivität erfassen. Die vierte Subskala schließt eine umfassende ärztliche Einschätzung ein, die Bauchschmerzen, das allgemeine Wohlbefinden und den Leistungsstatus des Patienten berücksichtigt (29). Jede Komponente kann mit 0 (keine Beschwerden bzw. inaktive Erkrankung) bis 3 Punkten (starke Beschwerden bzw. schwere Erkrankung) bewertet werden. Der Gesamtscore ermöglicht eine Einteilung in milde (3-5), moderate (6-10) und schwere (11-12) (29) Erkrankung. Die Zeitpunkte für die Erhebung der Komponenten SF und RB sind: • Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38 • Early Term Visit (falls zutreffend) Die Zeitpunkte für die Erhebung der Komponente Endoskopie sind: • Screening • Woche (4), 12, 38 • Early Term Visit (falls zutreffend)

Studie	Operationalisierung
	Der Baselinewert (Woche 0) wird auf Basis der Screening Endoskopie ermittelt. Nur die Teilnehmer, die der Teilnahme an der optionalen Endoskopie- und Biopsie-Substudie zustimmen, werden in Woche 4 eine Endoskopie sowie eine Mukosabiopsie und eine Ganzblut-PBMC durchführen. Die Analyse der Endpunkte*, Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) und *Endoskopische Verbesserung* erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 38 durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden im SAP präspezifizierten Operationalisierungen der **Symptomatischen Remission** herangezogen. Alle genannten Scores beziehen sich auf den Mayo Score bzw. die Subkomponenten des Mayo Scores: • *Symptomatische Remission:* Anteil der Patienten mit einem SF Score von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline und einem RB-Score von 0 zu Woche 38. o *SF*: Anteil der Patienten mit einem SF Score von 0 oder 1 und keine Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 38. o *RB*: Anteil der Patienten mit einem RB-Score von 0 zu Woche 38. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende im SAP präspezifizierte Operationalisierung der **Mukosaheilung** herangezogen. Alle genannten Scores beziehen sich auf den Mayo Score bzw. die Subkomponenten des Mayo Scores: • *Endoskopische Verbesserung:* Anteil der Patienten mit einem Endoskopie Score von 0 oder 1 ohne Friabilität zu Woche 38. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.
Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; PBMC: Periphere Blutmononukleäre Zelle (peripheral blood mononuclear cell); PGA: Physician Global Assessment; RB: rektale Blutung; RD: Risikodifferenz; SAP: Statistischer Analyseplan; 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.

Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten SF und RB)

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung. Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-27. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 80%. Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Der Endpunkt *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *SF* und *RB*) in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Symptomatische Remission* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 6	70	70 (100,0%)	71	70 (98,6%)	71	70 (98,6%)	72	71 (98,6%)
Woche 12	67	67 (100,0%)	67	67 (100,0%)	71	68 (95,8%)	72	67 (93,1%)
Woche 24	66	66 (100,0%)	62	61 (98,4%)	71	66 (93,0%)	72	61 (84,7%)
Woche 38	66	66 (100,0%)	59	58 (98,3%)	70	66 (94,3%)	72	58 (80,6%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (8)								

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

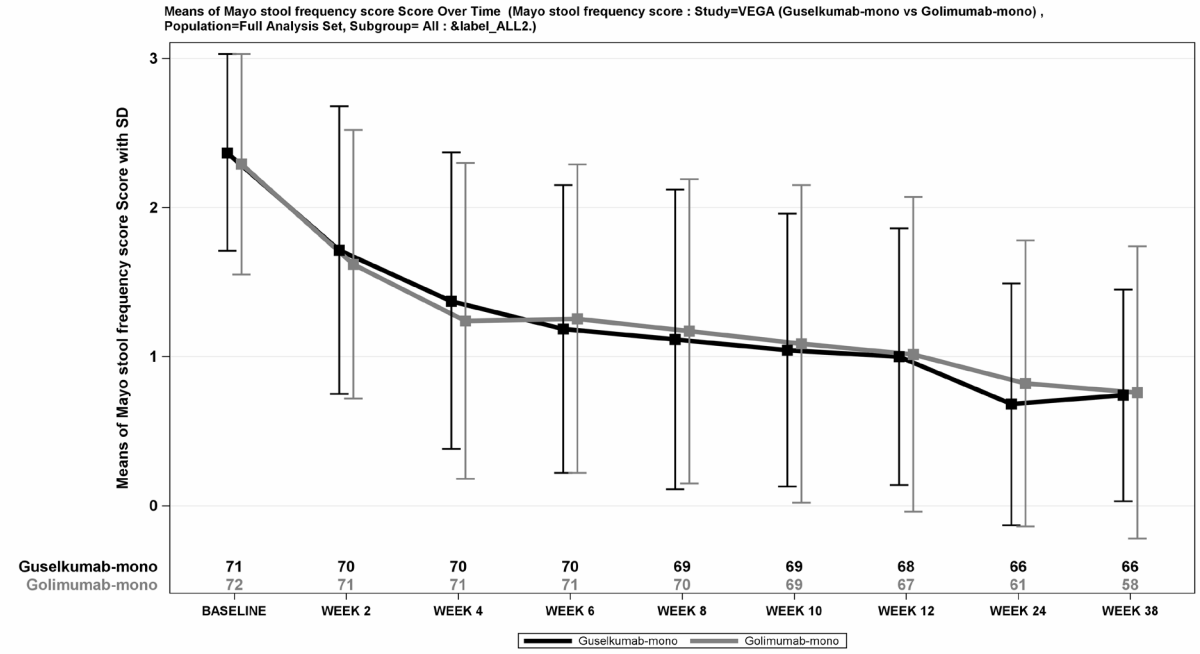
Verlaufswerte – Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten SF und RB)

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *Symptomatische Remission* bzw. für die *Subkomponenten SF und RB* werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 sowie in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-28: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SF Score* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	71	2,366	0,660	72	2,292	0,740
Woche 2	70	1,714	0,965	71	1,620	0,900
Woche 4	70	1,371	0,995	71	1,239	1,062
Woche 6	70	1,186	0,967	71	1,254	1,038
Woche 8	69	1,116	1,008	70	1,171	1,021
Woche 10	69	1,043	0,915	69	1,087	1,067
Woche 12	68	1,000	0,864	67	1,015	1,052
Woche 24	66	0,682	0,807	61	0,820	0,958
Woche 38	66	0,742	0,708	58	0,759	0,979

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

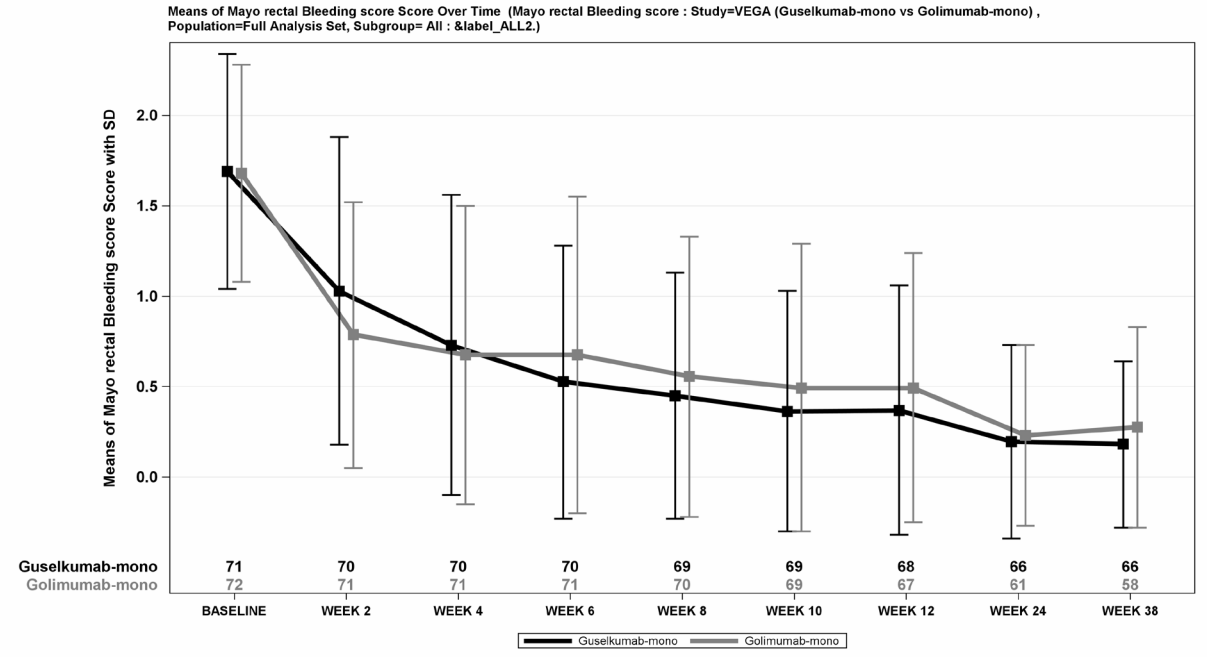
Abbildung 4-3: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SF Score* für die ITT-Population

Tabelle 4-29: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *RB Score* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	71	1,690	0,646	72	1,681	0,601
Woche 2	70	1,029	0,851	71	0,789	0,735
Woche 4	70	0,729	0,833	71	0,676	0,824
Woche 6	70	0,529	0,756	71	0,676	0,875
Woche 8	69	0,449	0,676	70	0,557	0,773
Woche 10	69	0,362	0,664	69	0,493	0,797
Woche 12	68	0,368	0,689	67	0,493	0,746
Woche 24	66	0,197	0,533	61	0,230	0,496
Woche 38	66	0,182	0,461	58	0,276	0,555

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (8)

Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *RB Score* für die ITT-Population

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Morbidität – *Symptomatische Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Symptomatische Remission					
VEGA	50/71 (70,4%)	44/72 (61,1%)	1,52 [0,76; 3,06] p=0,2408	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2397	9,40% [-6,10%; 24,80%] p=0,2349

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anazhl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Symptomatische Remission* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (70,4%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (61,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

Morbidität – Subkomponenten der Symptomatischen Remission (Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore) - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Subkomponenten der Symptomatischen Remission (Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Morbidität – *Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1					
VEGA	58/71 (81,7%)	48/72 (66,7%)	2,23 [1,03; 4,83] p=0,0416	1,23 [1,01; 1,49] p=0,0434	15,00% [0,90%; 29,20%] p=0,0372
Rektale Blutung Subscore 0					
VEGA	56/71 (78,9%)	45/72 (62,5%)	2,25 [1,07; 4,75] p=0,0319	1,26 [1,02; 1,57] p=0,0337	16,40% [1,80%; 31,00%] p=0,0279

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anazhl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (81,7%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (66,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,23 [1,03; 4,83]; p=0,0416), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434) und die Risikodifferenz (RD=15,00% [0,90%; 29,20%]; p=0,0372) signifikante Unterschiede.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rektale Blutung Subscore 0* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (78,9%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (62,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,25 [1,07; 4,75]; p=0,0319), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337) und die Risikodifferenz (RD=16,40% [1,80%; 31,00%]; p=0,0279) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend.

Morbidität – Mukosaheilung

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Mukosaheilung* 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *Mukosaheilung* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Mukosaheilung* in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, wird der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des Mayo Endoskopie Scores im Studienverlauf untersucht. Dieser ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des Mayo Endoskopie Scores geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-33. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 73%. Der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung zu Woche 38 und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *Mukosaheilung* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 12	67	63 (94,0%)	66	65 (98,5%)	71	64 (90,1%)	72	66 (91,7%)
Woche 38	65	55 (84,6%)	59	53 (89,8%)	70	55 (78,6%)	72	53 (73,6%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (8)								

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

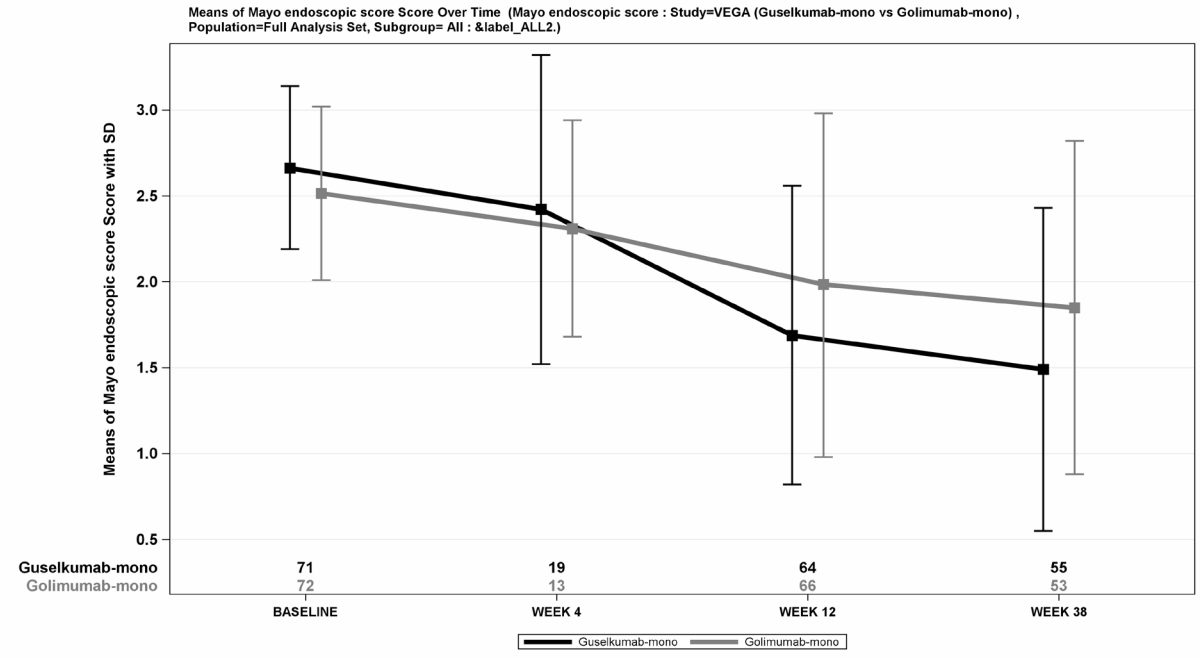
Verlaufswerte – Mayo Endoskopie Score

Die Verlaufswerte für den Endpunkt Mayo Endoskopie Score werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-34 und Abbildung 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-34: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	71	2,662	0,476	72	2,514	0,503
Woche 4	19	2,421	0,902	13	2,308	0,630
Woche 12	64	1,688	0,871	66	1,985	1,000
Woche 38	55	1,491	0,940	53	1,849	0,969

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments Mayo Endoskopie Score für die ITT-Population

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Morbidität *–Endoskopische Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Endoskopische Verbesserung					
VEGA	23/71 (32,4%)	17/72 (23,6%)	1,57 [0,75; 3,31] p=0,2321	1,38 [0,81; 2,33] p=0,2359	8,90% [-5,60%; 23,40%] p=0,2301

a: Analyse-Population: ITT-Population
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Verbesserung* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,4 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (23,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität - PROMIS-29 Symptomskalen

Tabelle 4-36: Operationalisierung von PROMIS-29

Studie	Operationalisierung
VEGA	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die 4 Items aus jeder der 7 PROMIS-Domänen (Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) enthalten. Der PROMIS-29 enthält zusätzlich das Item Schmerzintensität als NRS. Der PROMIS-29 bildet somit ein breites Spektrum von Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Die Domänen des PROMIS-29 sowie die NRS zur Schmerzintensität werden in ihrer ursprünglichen Form separat ausgewertet. Aus der Summe der Antworten pro Item wird der rohe Wert berechnet und anschließend in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 konvertiert (T-Score). Ein höherer PROMIS T-Score bedeutet, dass mehr von einem Konzept vorhanden ist. Für negative Konzepte wie Fatigue bedeutet das, dass bspw. ein T-Score von 60 eine Standardabweichung schlechter ist als der Durchschnitt. Ein Fatigue T-Score von 40 ist beispielsweise eine Standardabweichung besser als der Durchschnitt. Die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores erfolgt manuell anhand der in den PROMIS-Manualen (53) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 6, 12, 24, 38 • Early Term Visit (falls zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für die jeweilige Domäne bzw. die NRS alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der präspezifizierten MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6) dargestellt. Für die Berechnung der 15%-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (53). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse werden folgende Responderanalysen zu Woche 38 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (physische Funktion, Fatigue, Schlafstörung, Schmerzbeeinträchtigung): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. • PROMIS-29 Schmerzintensität NRS: Eine Verbesserung um ≥5 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PROMIS-29* (einschließlich Schmerzintensität 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*) werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*) in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in der Studie VEGA über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt, gilt die Rücklaufquote gleichermaßen für alle Skalen des *PROMIS-29*, einschließlich der *Schmerzintensität NRS*. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-38.

Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 97%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 79%. Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *PROMIS-29* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*) für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	70	70 (100,0%)	72	70 (97,2%)	71	70 (98,6%)	72	70 (97,2%)
Woche 6	70	68 (97,1%)	71	68 (95,8%)	71	68 (95,8%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	67	66 (98,5%)	66	65 (98,5%)	71	67 (94,4%)	72	65 (90,3%)
Woche 24	66	66 (100,0%)	62	60 (96,8%)	71	66 (93,0%)	72	60 (83,3%)
Woche 38	65	65 (100,0%)	59	57 (96,6%)	70	65 (92,9%)	72	57 (79,2%)

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS-29 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

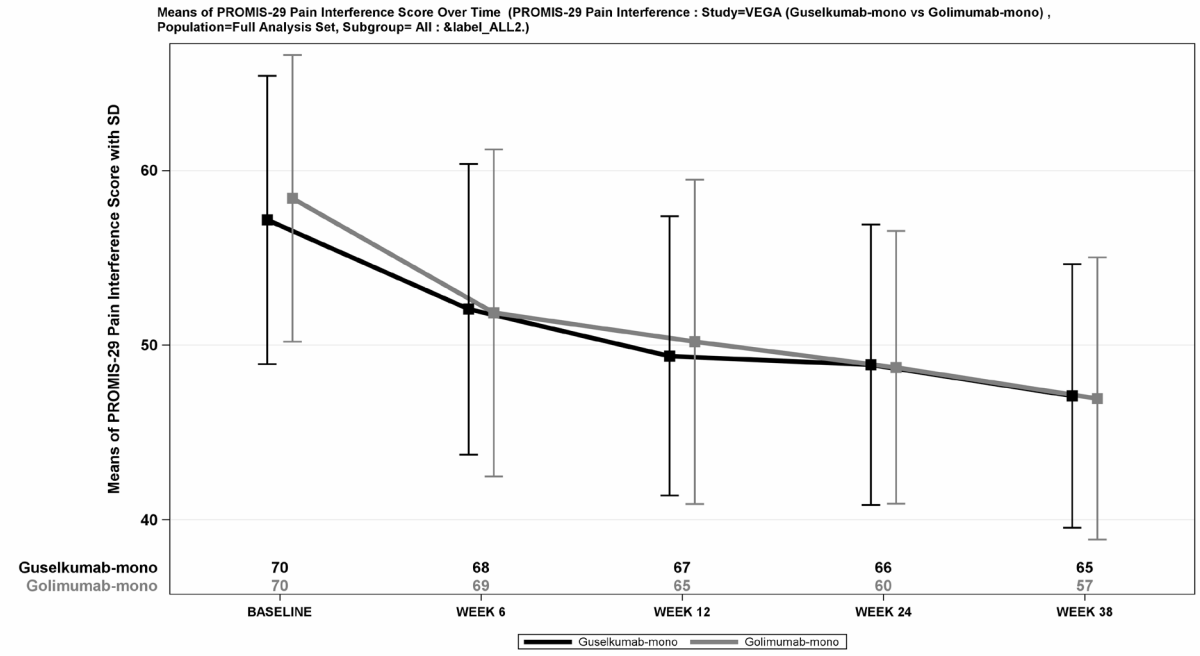
Verlaufswerte – PROMIS-29 Symptomskalen

Die Verlaufswerte für den Endpunkt PROMIS-29 Symptomskalen werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-39 bis Tabelle 4-43 sowie in Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-10 dargestellt.

Tabelle 4-39: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	57,169	8,259	70	58,409	8,211
Woche 6	68	52,066	8,324	69	51,854	9,368
Woche 12	67	49,381	7,995	65	50,192	9,288
Woche 24	66	48,883	8,036	60	48,728	7,823
Woche 38	65	47,092	7,552	57	46,947	8,082

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



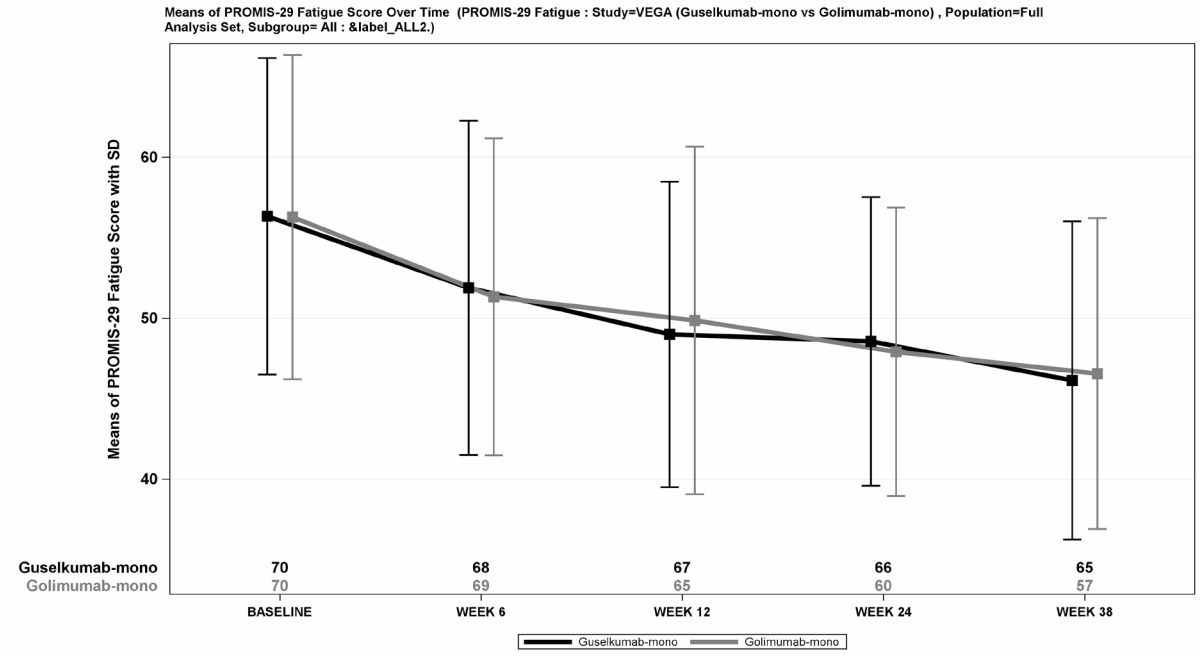
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-40: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fatigue* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	56,327	9,830	70	56,271	10,076
Woche 6	68	51,882	10,376	69	51,326	9,847
Woche 12	67	48,997	9,482	65	49,862	10,791
Woche 24	66	48,559	8,973	60	47,913	8,964
Woche 38	65	46,128	9,881	57	46,558	9,661

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



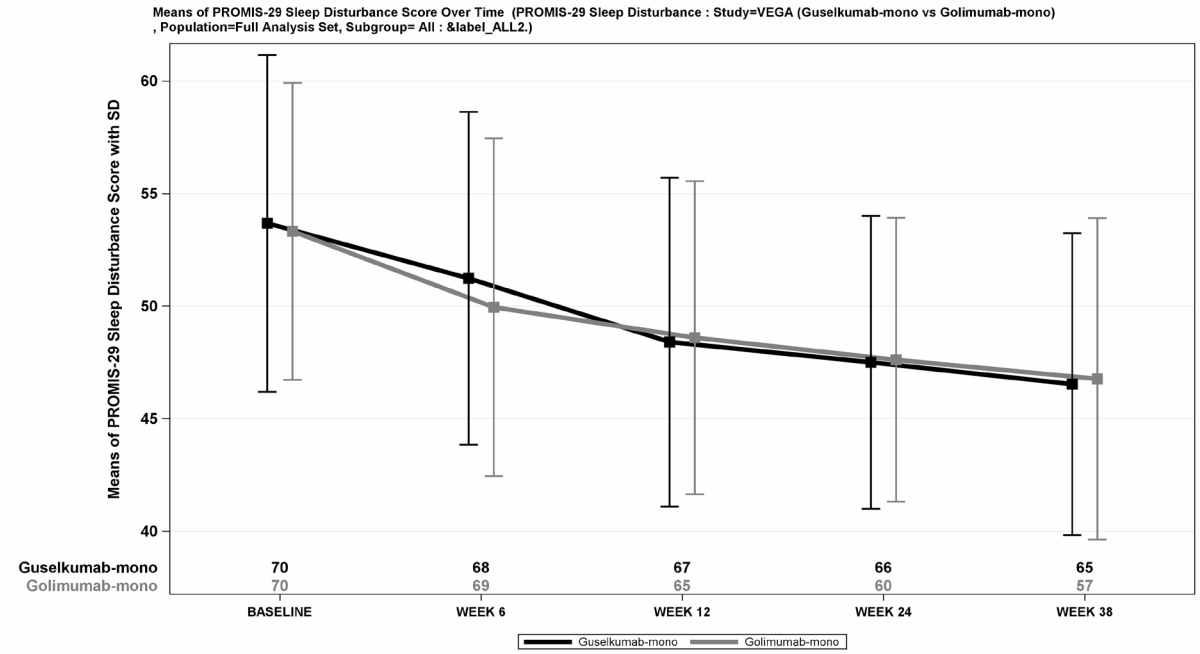
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fatigue* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-41: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schlafstörungen* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	53,683	7,478	70	53,323	6,590
Woche 6	68	51,231	7,395	69	49,949	7,502
Woche 12	67	48,404	7,305	65	48,597	6,959
Woche 24	66	47,505	6,502	60	47,618	6,307
Woche 38	65	46,540	6,705	57	46,770	7,138

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



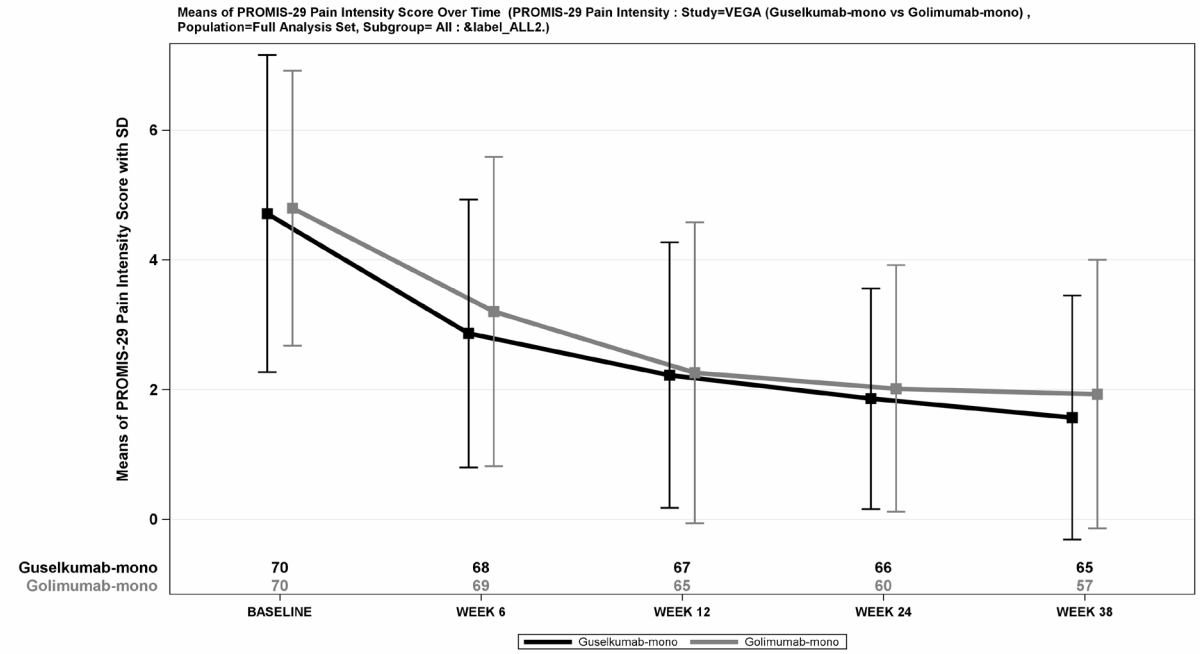
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schlafstörungen* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-42: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzintensität NRS* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	4,714	2,444	70	4,800	2,117
Woche 6	68	2,868	2,065	69	3,203	2,386
Woche 12	67	2,224	2,044	65	2,262	2,320
Woche 24	66	1,864	1,700	60	2,017	1,900
Woche 38	65	1,569	1,879	57	1,930	2,069

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



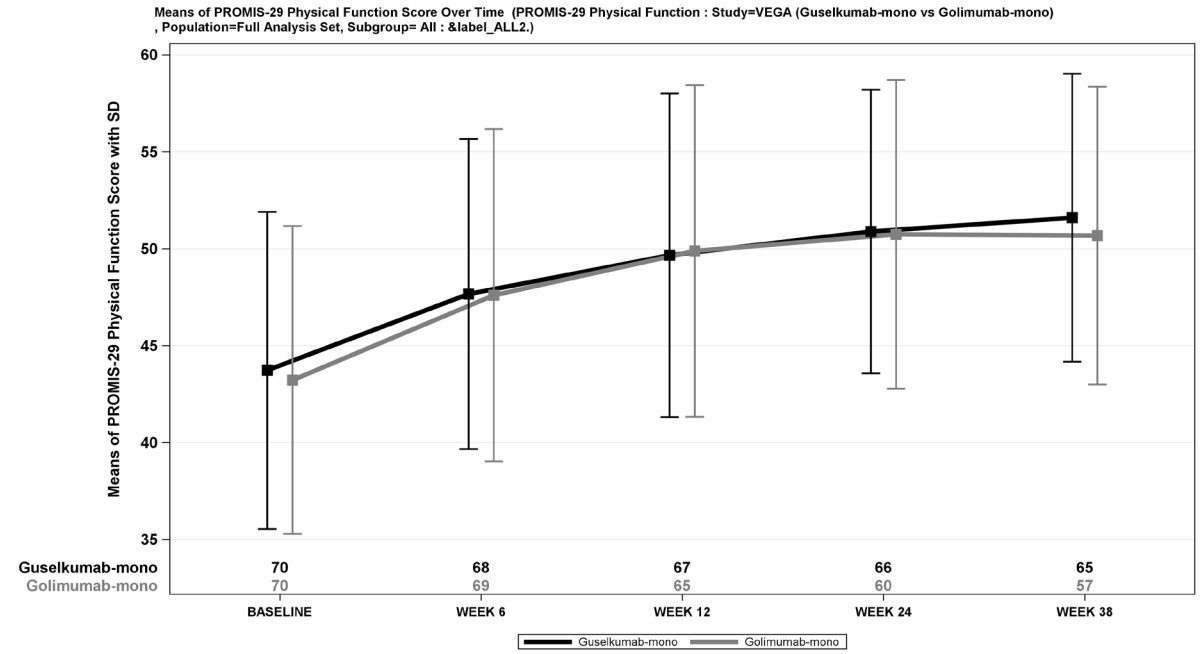
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Schmerzintensität NRS* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-43: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Physische Funktion* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	43,726	8,173	70	43,229	7,937
Woche 6	68	47,674	7,999	69	47,606	8,573
Woche 12	67	49,666	8,349	65	49,892	8,554
Woche 24	66	50,888	7,313	60	50,750	7,967
Woche 38	65	51,606	7,427	57	50,686	7,688

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Physische Funktion* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS-29 Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1					
VEGA	43/71 (60,6%)	36/72 (50,0%)	1,53 [0,79; 2,98] p=0,2077	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2076	10,50% [-5,70%; 26,80%] p=0,2020
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert ≥6,32					
VEGA	36/71 (50,7%)	29/72 (40,3%)	1,52 [0,79; 2,95] p=0,2145	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2153	10,40% [-5,80%; 26,60%] p=0,2095
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20					
VEGA	34/71 (47,9%)	22/72 (30,6%)	2,10 [1,05; 4,18] p=0,0347	1,56 [1,03; 2,39] p=0,0377	17,30% [1,60%; 33,00%] p=0,0308
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert ≥5,10					
VEGA	36/71 (50,7%)	31/72 (43,1%)	1,36 [0,70; 2,61] p=0,3627	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3639	7,70% [-8,80%; 24,10%] p=0,3606
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥5					
VEGA	20/71 (28,2%)	17/72 (23,6%)	1,27 [0,60; 2,69] p=0,5394	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5381	4,50% [-9,80%; 18,80%] p=0,5366

a: Analyse-Population: ITT-Population
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (60,6%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert ≥6,32* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (40,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (47,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,10 [1,05; 4,18]; p=0,0347), das Relative Risiko (RR=1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377) und die Risikodifferenz (RD=17,30% [1,60%; 33,00%]; p=0,0308) signifikante Unterschiede.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert ≥5,10* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (43,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥5* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (28,2%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (23,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 7a

Tabelle 4-45: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a

Studie	Operationalisierung
VEGA	Der PROMIS Fatigue SF-7a enthält 7 Items, die Fatigue-bezogene Symptome (Müdigkeit, Erschöpfung, mentale Müdigkeit und fehlende Energie) und damit assoziierte Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten (Aktivitätseinschränkungen in Zusammenhang mit der Arbeit, Selbstversorgung, Bewegung) erheben. Im Vergleich mit der im PROMIS-29 enthaltenen Fatigue-Skala liefert der PROMIS Fatigue SF-7a zusätzliche Informationen, um die Schwere der Fatigue zu bewerten (73). Jedes Item hat 5 mögliche Antwortoptionen auf einer Likert-Skala von 1 (niemals) bis 5 (immer). Die Antwort bezieht sich jeweils auf die vergangenen 7 Tage. Aus der Summe der Antworten pro Item wird der rohe Wert berechnet und anschließend in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 konvertiert (T-Score). Ein höherer PROMIS T-Score bedeutet, dass mehr von einem Konzept vorhanden ist. Für negative Konzepte wie Fatigue bedeutet das, dass bspw. ein T-Score von 60 eine Standardabweichung schlechter ist als der Durchschnitt. Ein Fatigue T-Score von 40 ist eine Standardabweichung besser als der Durchschnitt. Die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores erfolgt manuell anhand der in den PROMIS-Manualen (53) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS Fatigue SF-7a sind: • Woche 0, 6, 12, 24, 38 • Early Term (falls zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für PROMIS Fatigue SF-7a die im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der präspezifizierten MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6) dargestellt. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 38 durchgeführt: • *PROMIS Fatigue SF-7a*: Eine Verbesserung um ≥8,07 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation;OR: Odds Ratio; PROMIS Fatigue SF-7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

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 PROMIS Fatigue SF-7a 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a* in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-47. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 97%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 79%. Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-7a* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	70	70 (100,0%)	72	70 (97,2%)	71	70 (98,6%)	72	70 (97,2%)
Woche 6	70	68 (97,1%)	71	68 (95,8%)	71	68 (95,8%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	67	66 (98,5%)	66	65 (98,5%)	71	67 (94,4%)	72	65 (90,3%)
Woche 24	66	66 (100,0%)	62	60 (96,8%)	71	66 (93,0%)	72	60 (83,3%)
Woche 38	65	65 (100,0%)	59	57 (96,6%)	70	65 (92,9%)	72	57 (79,2%)

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS Fatigue SF-7a für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

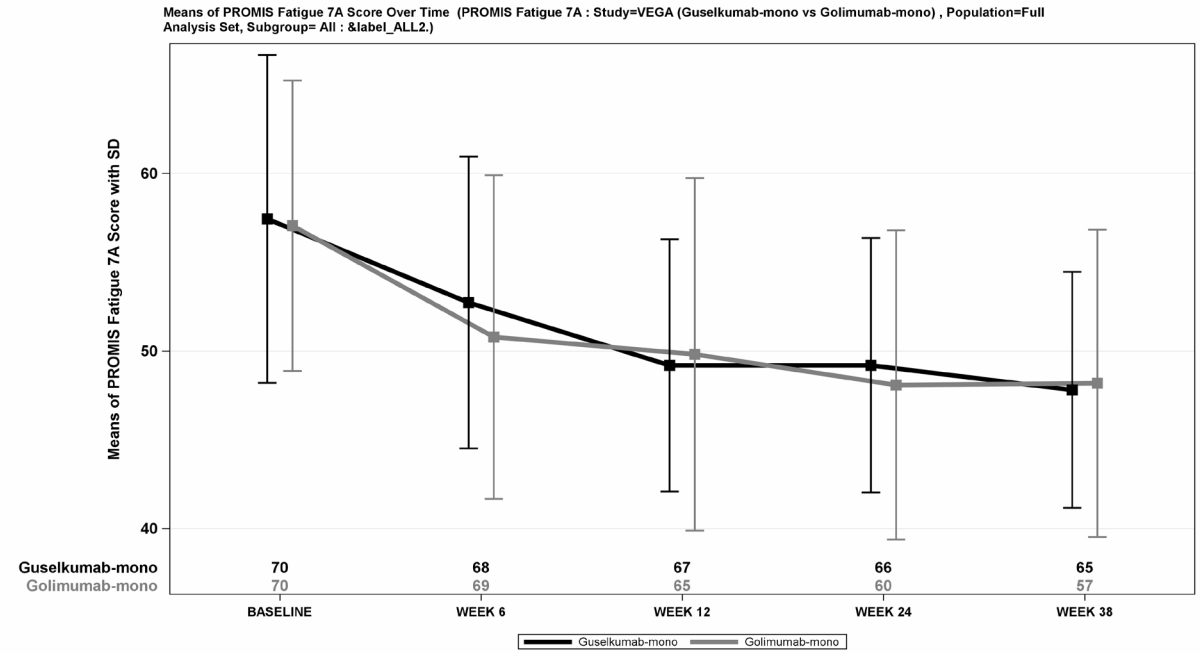
Verlaufswerte – PROMIS Fatigue SF-7a

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *PROMIS Fatigue 7a* werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-48 und Abbildung 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-48: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT-Population der Studie VEGA

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	57,437	9,229	70	57,060	8,168
Woche 6	68	52,735	8,220	69	50,783	9,108
Woche 12	67	49,196	7,108	65	49,822	9,929
Woche 24	66	49,198	7,157	60	48,092	8,705
Woche 38	65	47,818	6,641	57	48,184	8,653

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT-Population der Studie VEGA

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS Fatigue SF-7a* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert ≥8,07					
VEGA	34/71 (47,9%)	27/72 (37,5%)	1,53 [0,79; 2,98] p=0,2127	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2130	10,40% [-5,80%; 26,50%] p=0,2072

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS Fatigue SF-7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Form 7a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert ≥8,07* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (47,9%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (37,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität - PGIC

Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGIC

Studie	Operationalisierung
VEGA	Der PGIC oder die Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommene Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer CU-Erkrankung bewertet werden kann. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter", wobei ein neutraler Mittelpunkt "weder besser noch schlechter" vorhanden ist. Die Skalenspannweite beträgt somit 6 Punkte. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PGIC sind: • Woche 6, 12, 24, 38 • Early Term (falls zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den PGIC alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 38 durchgeführt: • *PGIC*: Eine Verbesserung um ≥1 bzw. ≥2 Punkte zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline. Unter einer Verbesserung um ≥1 Punkte werden dabei die Antwortoptionen „ein wenig besser“, „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden. Unter einer Verbesserung um ≥2 Punkte werden die Antwortoptionen „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation;OR: Odds Ratio; PGIC: Patient’s Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PGIC* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIC* in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-52. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 95%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 79%. Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *PGIC* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Woche 6	70	68 (97,1%)	71	68 (95,8%)	71	68 (95,8%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	67	66 (98,5%)	66	65 (98,5%)	71	67 (94,4%)	72	65 (90,3%)
Woche 24	66	66 (100,0%)	62	60 (96,8%)	71	66 (93,0%)	72	60 (83,3%)
Woche 38	65	65 (100,0%)	59	57 (96,6%)	70	65 (92,9%)	72	57 (79,2%)

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)

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

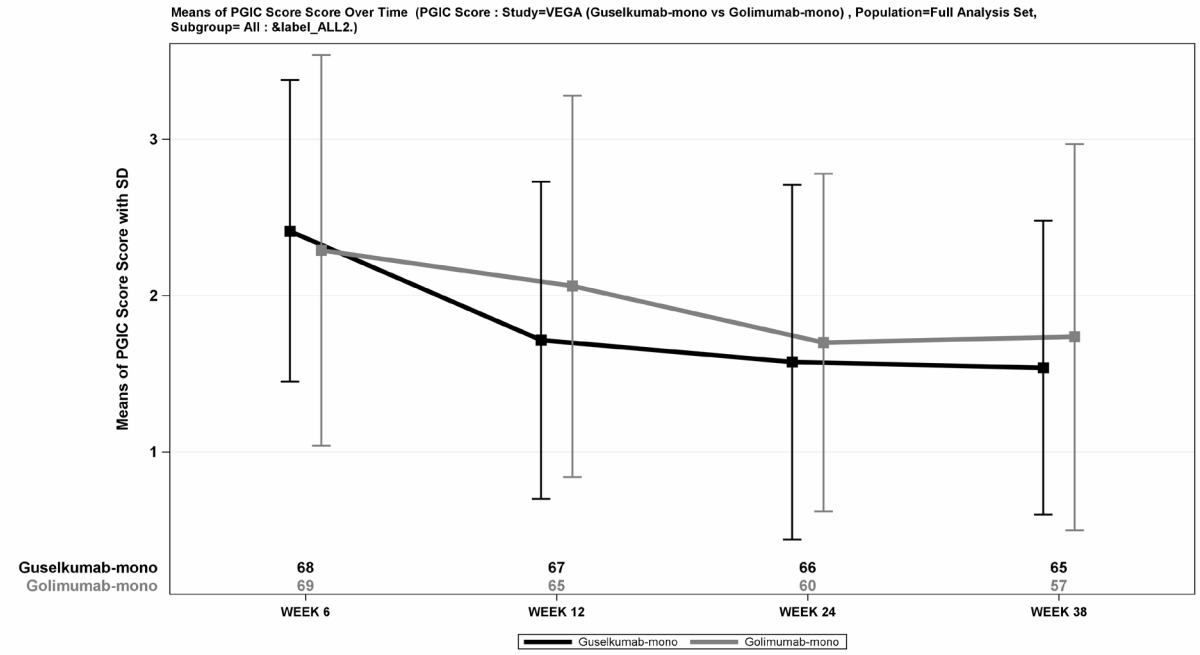
Verlaufswerte – PGIC

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGIC* werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-53 und Abbildung 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-53: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Woche 6	68	2,412	0,966	69	2,290	1,250
Woche 12	67	1,716	1,012	65	2,062	1,223
Woche 24	66	1,576	1,138	60	1,700	1,078
Woche 38	65	1,538	0,937	57	1,737	1,232

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT-Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Morbidität –*PGIC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser					
VEGA	63/71 (88,7%)	53/72 (73,6%)	2,81 [1,15; 6,89] p=0,0208	1,21 [1,03; 1,42] p=0,0234	15,20% [2,60%; 27,80%] p=0,0184
PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser					
VEGA	56/71 (78,9%)	45/72 (62,5%)	2,25 [1,07; 4,73] p=0,0324	1,26 [1,02; 1,57] p=0,0340	16,40% [1,70%; 31,10%] p=0,0283

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (88,7%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (73,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,81 [1,15; 6,89]; p=0,0208), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234) und die Risikodifferenz (RD=15,20% [2,60%; 27,80%]; p=0,0184) signifikante Unterschiede.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (78,9%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (62,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,25 [1,07; 4,73]; p=0,0324), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340) und die Risikodifferenz (RD=16,40% [1,70%; 31,10%]; p=0,0283) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität - CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen

Tabelle 4-55: Operationalisierung von CU-bedingten Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen

Studie	Operationalisierung
VEGA	CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfasst und im eCRF dokumentiert. Die Zeitpunkte für die Erhebung von (CU-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sind: • Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, 50 • Early Term (falls zutreffend) • Safety Follow-up (falls zutreffend) Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Die statistische Analyse wird zu Woche 50 durchgeführt: • *CU-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierung und/oder CU-bedingte Operationen bis Woche 50*: Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die CU-bedingt bis Woche 50 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder CU-bedingt operiert wurden. • *CU-bedingte Operation bis Woche 50*: Der Anteil an Studienteilnehmern, die bis Woche 50 CU-bedingt operiert wurden. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4).
Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vgl.: vergleiche	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials *(CU-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte zu *CU-bedingten Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* und *CU-bedingte Operationen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Guselkumab	**Golimumab**	**Guselkumab vs. Golimumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen					
VEGA	1/71 (1,4%)	1/72 (1,4%)	1,01 [0,06; 16,32] p=0,9932	1,01 [0,06; 16,46] p=0,9932	0,00% [-3,80%; 3,90%] p=0,9932
CU-bedingte Operationen					
VEGA	0/71 (0,0%)[c]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

c: Nach Woche 38 wurde bei einem Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm eine Kolektomie durchgeführt, die als SAE dokumentiert wurde, jedoch fälschlicherweise nicht im eCRF Bogen Hospitalisierungen und Operationen (9).

Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *CU-bedingte* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Tabelle 4-58: Operationalisierung von IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Studie	Operationalisierung
VEGA	Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (45). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt et al. entwickelt und untersucht 4 zentrale Domänen im Leben der betroffenen Patienten: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion und die soziale Funktion (46, 47). Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen, die in die 4 Domänen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen), emotionale Funktion (12 Fragen) und soziale Funktion (5 Fragen). Die Einschätzung erfolgt anhand einer siebenstufigen Skala, bei der 1 die schlechteste und 7 die beste Situation beschreibt. Die mögliche Gesamtpunktzahl liegt folglich im Bereich von 32 bis zu 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegelt (46, 47). Für jede der 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden: IBDQ Domäne Darmsymptome 10 - 70 Punkte; IBDQ Domäne systemische Symptome 5 - 35 Punkte; IBDQ Domäne emotionale Funktion 12 - 84 Punkte; IBDQ Domäne soziale Funktion 5 - 35 Punkte (45). Die Zeitpunkte für die Erhebung des IBDQ sind: • Woche 0, 6, 12, 24, 38 • Early Term Visite (falls zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den IBDQ alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie einschließlich der zugrunde gelegten Skalenspannweite. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 38 durchgeführt: • *Verbesserung des IBDQ Gesamtscores*: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38. • *Verbesserung der IBDQ Subdomänen* (*Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion*): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 38. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Abkürzungen: CED: Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Importman Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; vgl.: vergleiche

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Es werden die Patienten in der ITT-Population gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen des IBDQ in der Studie VEGA über ein digitales Tool erfolgte, das das Überspringen einzelner Items nicht zulässt, gilt die Rücklaufquote gleichermaßen für alle Subdomänen und den Gesamtscore des *IBDQ.* Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-60. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 97%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population ebenfalls bei mindestens 79%.

Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich Subdomänen) für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	70	70 (100,0%)	72	70 (97,2%)	71	70 (98,6%)	72	70 (97,2%)
Woche 6	70	68 (97,1%)	71	68 (95,8%)	71	68 (95,8%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	67	66 (98,5%)	66	65 (98,5%)	71	67 (94,4%)	72	65 (90,3%)
Woche 24	66	66 (100,0%)	62	60 (96,8%)	71	66 (93,0%)	72	60 (83,3%)
Woche 38	65	65 (100,0%)	59	57 (96,6%)	70	65 (92,9%)	72	57 (79,2%)

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)

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

Verlaufswerte – IBDQ (einschließlich Subdomänen)

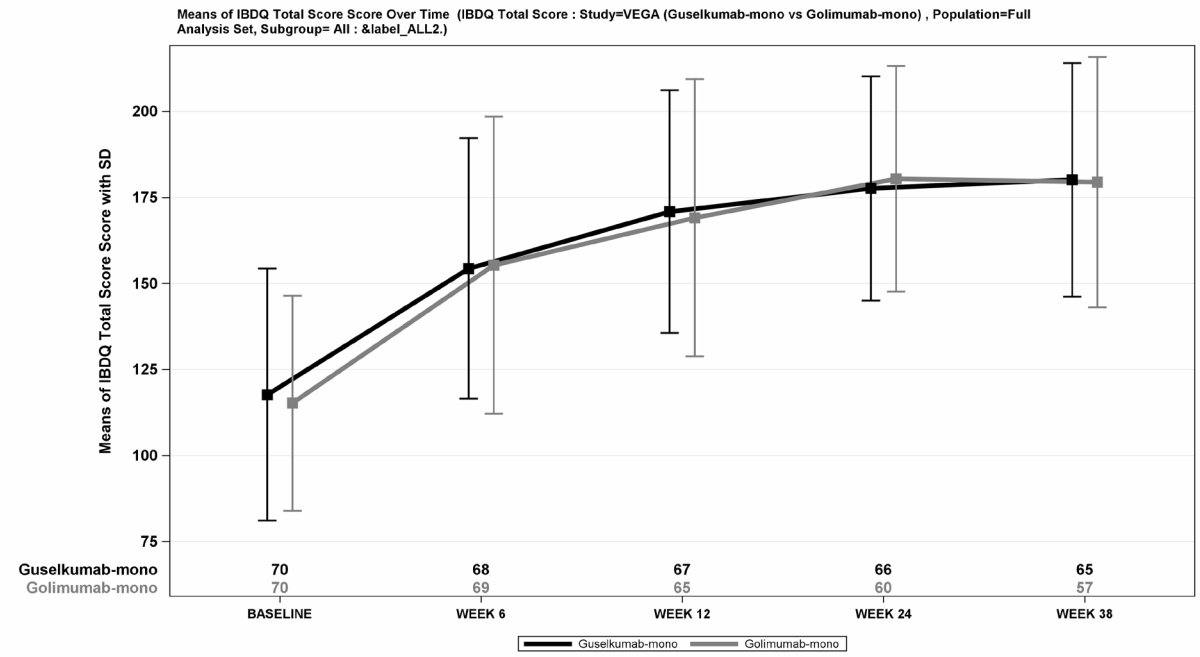
Die Verlaufswerte für den Endpunkt IBDQ werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-61 bis Tabelle 4-65 und Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-61: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	117,70	36,633	70	115,20	31,243
Woche 6	68	154,32	37,863	69	155,29	43,141
Woche 12	67	170,88	35,282	65	169,08	40,278
Woche 24	66	177,62	32,603	60	180,38	32,817
Woche 38	65	180,11	33,896	57	179,44	36,373

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (8)



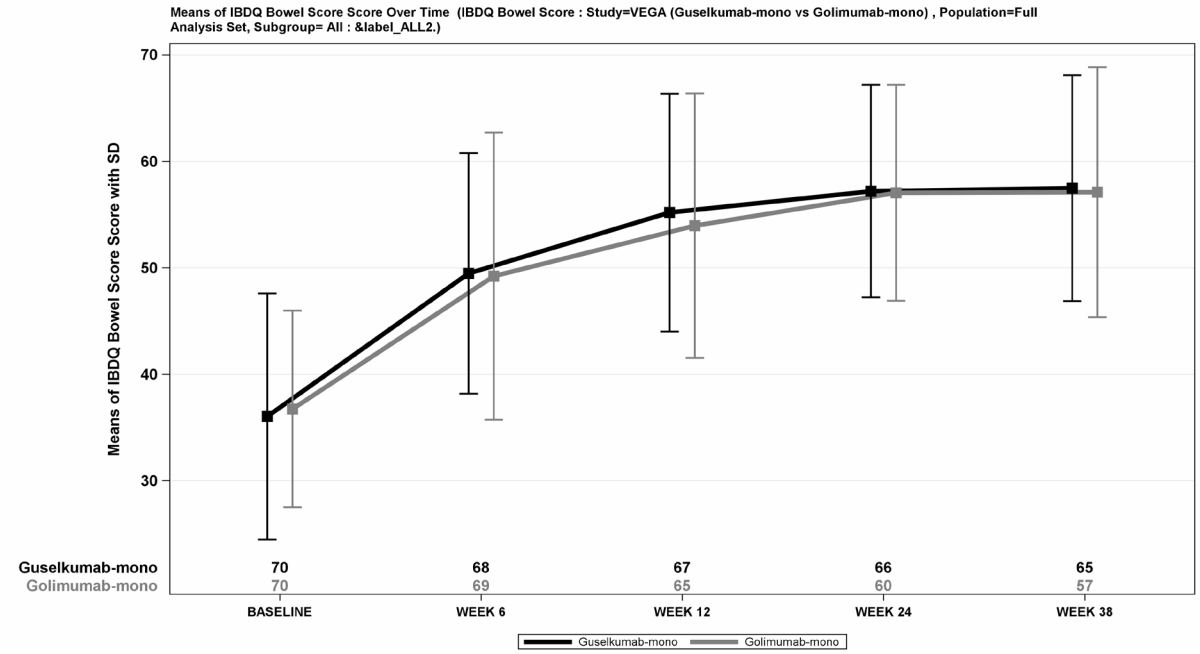
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT-Population

Tabelle 4-62: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	36,043	11,558	70	36,757	9,234
Woche 6	68	49,485	11,293	69	49,232	13,501
Woche 12	67	55,194	11,156	65	53,969	12,422
Woche 24	66	57,212	9,981	60	57,050	10,142
Woche 38	65	57,477	10,599	57	57,105	11,726

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



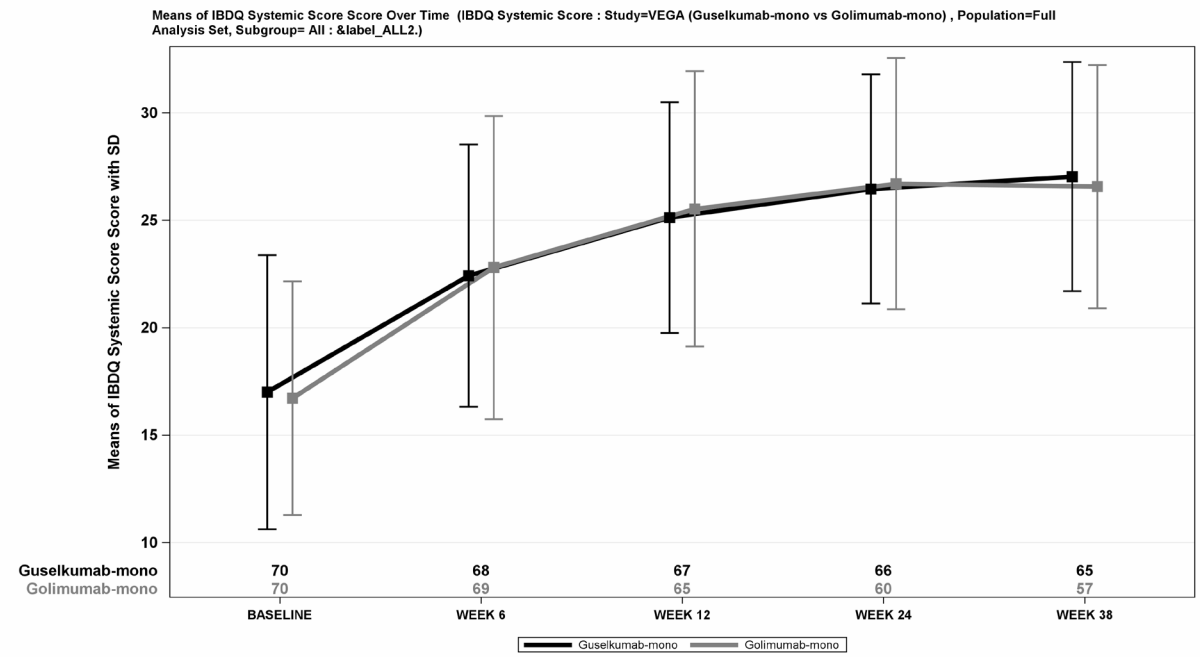
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT-Population

Tabelle 4-63: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	17,000	6,384	70	16,714	5,432
Woche 6	68	22,412	6,107	69	22,797	7,058
Woche 12	67	25,119	5,370	65	25,523	6,406
Woche 24	66	26,455	5,338	60	26,700	5,846
Woche 38	65	27,031	5,333	57	26,561	5,660

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



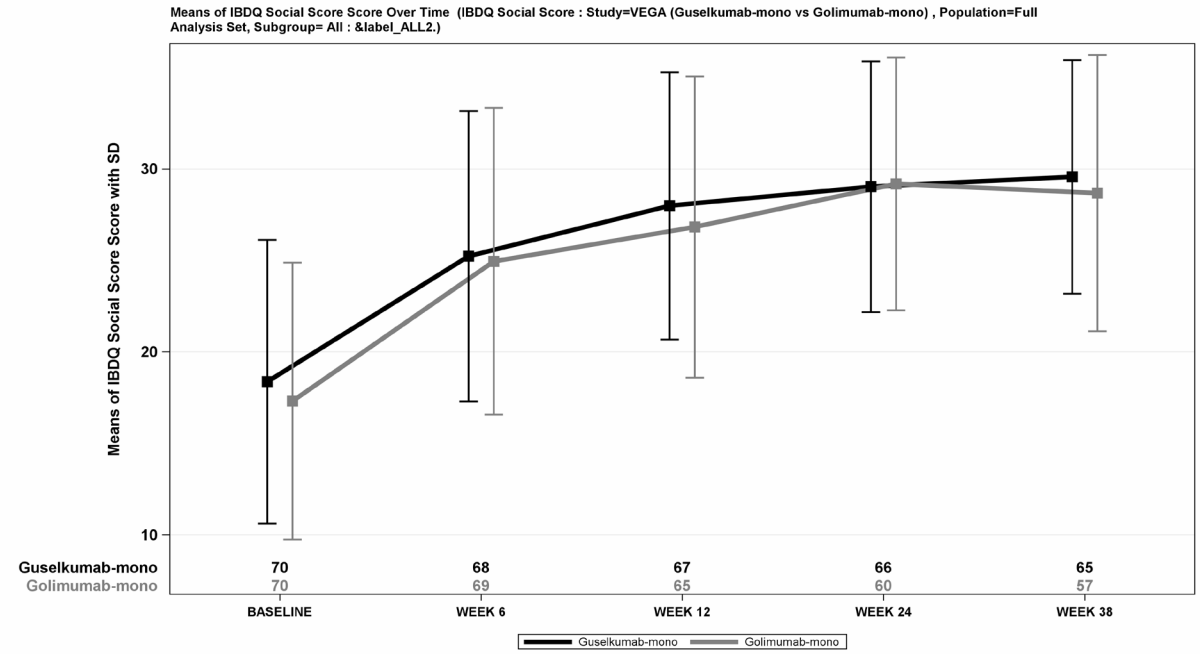
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT-Population

Tabelle 4-64: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	18,371	7,756	70	17,314	7,569
Woche 6	68	25,235	7,931	69	24,957	8,385
Woche 12	67	27,985	7,308	65	26,831	8,228
Woche 24	66	29,030	6,850	60	29,183	6,905
Woche 38	65	29,569	6,379	57	28,684	7,550

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



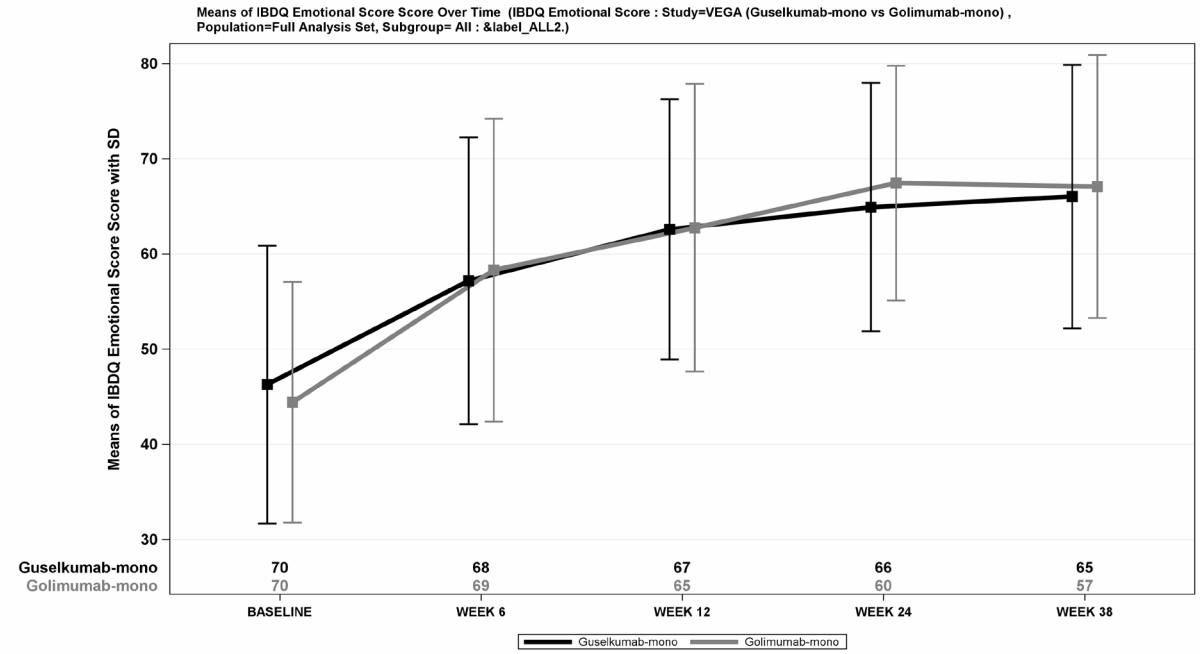
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT-Population

Tabelle 4-65: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	46,286	14,594	70	44,414	12,649
Woche 6	68	57,191	15,048	69	58,304	15,912
Woche 12	67	62,582	13,667	65	62,754	15,106
Woche 24	66	64,924	13,042	60	67,450	12,325
Woche 38	65	66,031	13,848	57	67,088	13,827

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT-Population

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Morbidität *–IBDQ* (*einschließlich Subdomänen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
IBDQ Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8					
VEGA	52/71 (73,2%)	43/72 (59,7%)	1,85 [0,91; 3,76] p=0,0880	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0891	13,50% [-1,7% ; 28,8%] p=0,0823
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥9					
VEGA	53/71 (74,6%)	43/72 (59,7%)	2,00 [0,98; 4,08] p=0,0580	1,25 [0,99; 1,58] p=0,0595	15,00% [-0,20%; 30,10%] p=0,0529
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5					
VEGA	50/71 (70,4%)	40/72 (55,6%)	1,91 [0,96; 3,80] p=0,0667	1,27 [0,98; 1,64] p=0,0686	14,90% [-0,70%; 30,50%] p=0,0617
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5					
VEGA	53/71 (74,6%)	44/72 (61,1%)	1,88 [0,92; 3,84] p=0,0843	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0856	13,60% [-1,60%; 28,70%] p=0,0787

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8					
VEGA	49/71 (69,0%)	43/72 (59,7%)	1,50 [0,75; 2,99] p=0,2489	1,16 [0,90; 1,48] p=0,2482	9,30% [-6,30%; 24,90%] p=0,2434

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (73,2%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (59,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥9* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (74,6%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (59,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (70,4%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (55,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (74,6%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (61,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (59,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-67: Operationalisierung der PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
VEGA	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die 4 Items aus jeder der 7 PROMIS-Domänen (Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) enthalten. Der PROMIS-29 enthält zusätzlich das Item Schmerzintensität als NRS. Der PROMIS-29 bildet somit ein breites Spektrum von Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Die Domänen des PROMIS-29 sowie die NRS zur Schmerzintensität werden in ihrer ursprünglichen Form separat ausgewertet. Aus der Summe der Antworten pro Item wird der rohe Wert berechnet und anschließend in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 konvertiert (T-Score). Ein höherer PROMIS T-Score bedeutet, dass mehr von einem Konzept vorhanden ist. Für negative Konzepte wie Fatigue bedeutet das, dass bspw. ein T-Score von 60 eine Standardabweichung schlechter ist als der Durchschnitt. Ein Fatigue T-Score von 40 ist beispielsweise eine Standardabweichung besser als der Durchschnitt. Die Konvertierung der Rohwerte in T-Scores erfolgt manuell anhand der in den PROMIS-Manualen (53) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 6, 12, 24, 38 • Early Term Visit falls zutreffend Im vorliegenden Dossier werden für die jeweilige Domäne bzw. die NRS alle im jeweiligen SAP präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15% der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der präspezifizierten MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (44) und der Modulvorlage des G-BA (6)dargestellt. Für die Berechnung der 15%-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (53). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 38 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 38 im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratio (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Budensausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus	

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS-29 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Begründung für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen stimmt mit der Einschätzung zu den PROMIS-29 Symptomskalen überein und ist im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu finden (einschließlich Rücklaufquoten).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS-29 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Verlaufswerte – PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

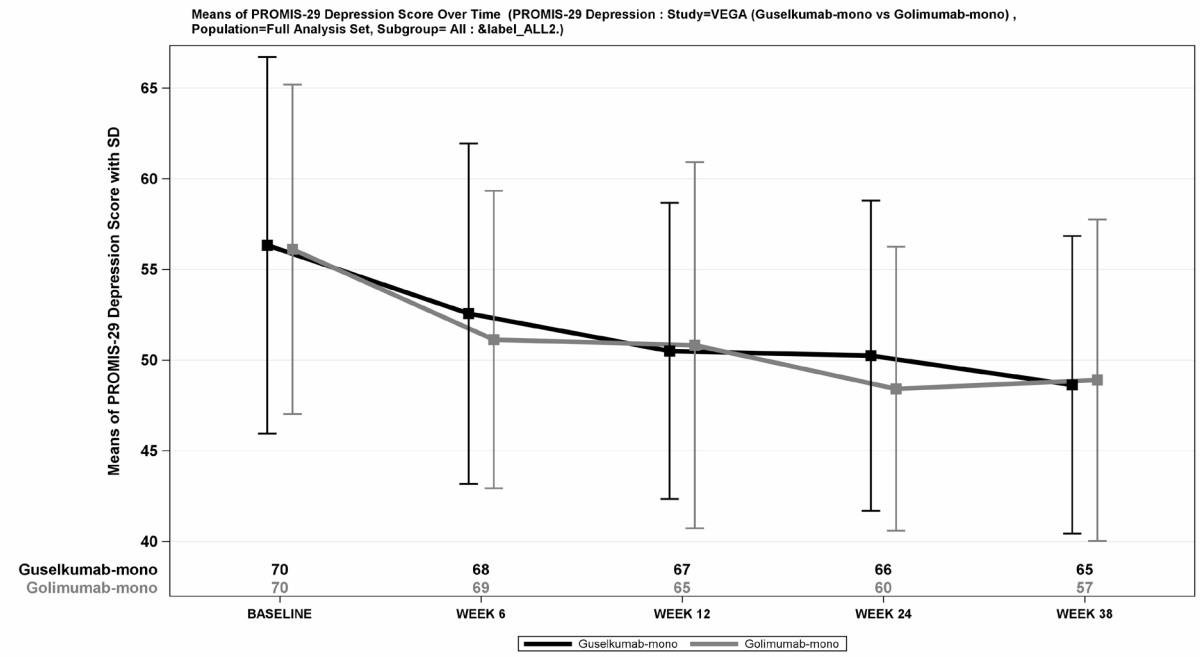
Die Verlaufswerte für die Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des *PROMIS-29* werden für die Studie VEGA in Tabelle 4-69 bis Tabelle 4-71 und Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-69: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 - Depressivität* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	56,339	10,383	70	56,116	9,081
Woche 6	68	52,565	9,386	69	51,138	8,202
Woche 12	67	50,510	8,167	65	50,834	10,089
Woche 24	66	50,247	8,542	60	48,425	7,839
Woche 38	65	48,638	8,200	57	48,905	8,869

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (8)



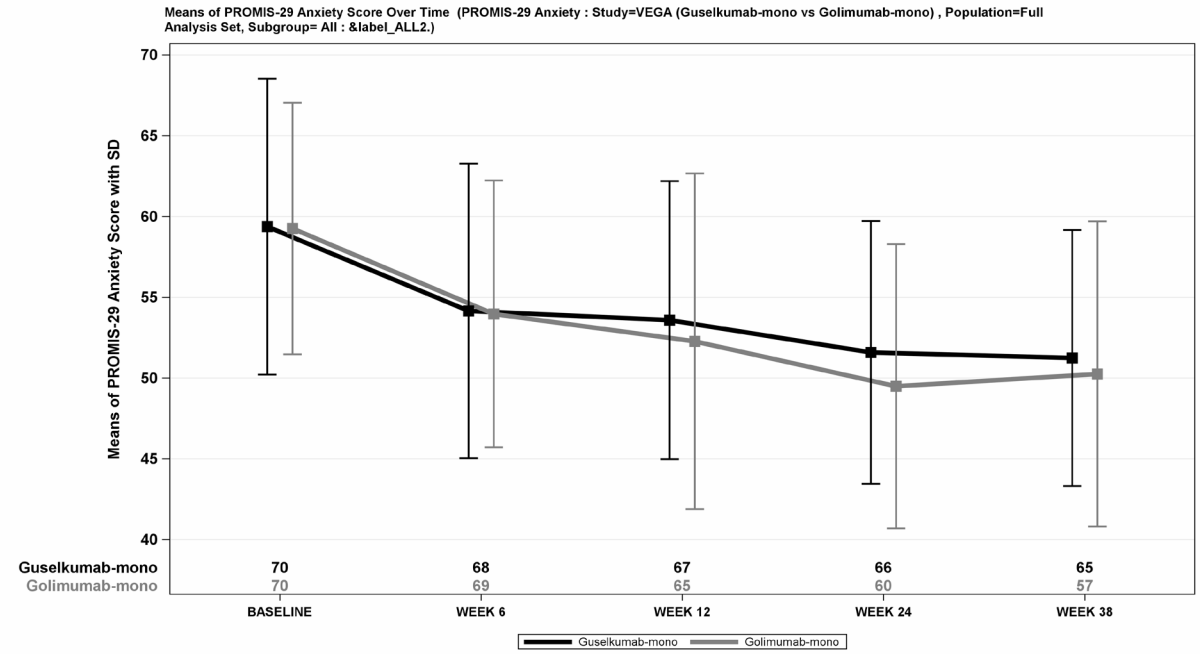
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 - Depressivität* für die ITT-Population

Tabelle 4-70: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Angst* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	59,373	9,155	70	59,251	7,788
Woche 6	68	54,156	9,113	69	53,971	8,261
Woche 12	67	53,585	8,608	65	52,272	10,394
Woche 24	66	51,582	8,128	60	49,485	8,802
Woche 38	65	51,245	7,925	57	50,249	9,447

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



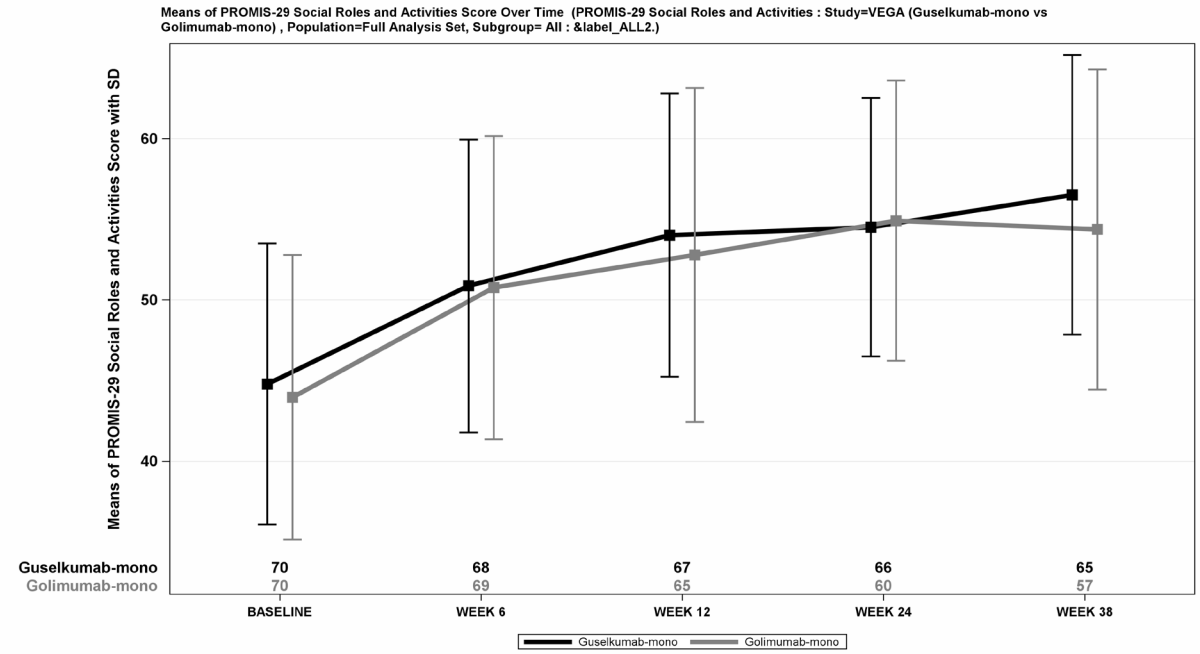
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Angst* für die ITT-Population

Tabelle 4-71: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT-Population

Visite	VEGA					
	Guselkumab-mono			Golimumab-mono		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	44,786	8,711	70	43,967	8,827
Woche 6	68	50,878	9,084	69	50,765	9,391
Woche 12	67	54,024	8,794	65	52,798	10,366
Woche 24	66	54,514	8,018	60	54,920	8,686
Woche 38	65	56,525	8,673	57	54,370	9,941

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (8)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: (8)

Abbildung 4-20: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 – Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT-Population

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Morbidität *–PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RR [95%-KI] p-Wert [b]**	**RD [95%-KI] p-Wert [b]**
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76					
VEGA	33/71 (46,5%)	29/72 (40,3%)	1,29 [0,66; 2,51] p=0,4595	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4574	6,10% [-10,00%; 22,20%] p=0,4555
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2					
VEGA	38/71 (53,5%)	32/72 (44,4%)	1,44 [0,74; 2,78] p=0,2815	1,20 [0,86; 1,69] p=0,2809	9,10% [-7,30%; 25,40%] p=0,2765
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51					
VEGA	48/71 (67,6%)	36/72 (50,0%)	2,09 [1,06; 4,11] p=0,0338	1,35 [1,02; 1,79] p=0,0359	17,60% [1,70%; 33,50%] p=0,0298

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (46,5%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (40,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (53,5%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (44,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (67,6%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (50,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,09 [1,06; 4,11]; p=0,0338), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359) und die Risikodifferenz (RD=17,60% [1,70%; 33,50%]; p=0,0298) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Sicherheit und Verträglichkeit - RCT

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
VEGA	Die Erfassung von UE erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation im eCRF. Als UE werden gemäß Protokoll all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme bis zum Ende der Safety Nachbeobachtung auftreten (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit, einschließlich der C-SSRS, erfolgt entsprechend in Übereinstimmung mit dem Studienbericht der Studie VEGA zu Woche 50 (9). Bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier werden alle Ereignisse, die nach Randomisierung ab erster Gabe der Studienmedikation auftreten als mögliches, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE) berücksichtigt. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.1) vorgenommen. Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte in der Studie VEGA gemäß Studienprotokoll nach der Einteilung mild, moderat und schwer (114). Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte zu geplanten Zeitpunkten: • zu Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, 50. • Early Term visit (wenn zutreffend) • Safety Follow-up (wenn zutreffend) Im Rahmen der Nutzenbewertung werden folgende UE dargestellt: • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen Für die Gesamtrate der UE, SUE und schweren UE wurden gemäß der Vorgabe des G-BA (Abschnitt 4.3.1.3.1) zusätzlich Analysen für die Nutzenbewertung durchgeführt, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Grundlage für die Auswahl der als erkrankungsbezogen eingestuften PT sind die erwarteten UE, die im Anticipated Events Safety Monitoring Plan Version 1.0 (ASMP) (106) für die Studie VEGA im Rahmen der Protokollerstellung präspezifiziert wurden. • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen Unter den erwarteten UE werden grundsätzlich UE verstanden, die, unabhängig von der Exposition gegenüber dem oder den untersuchten Wirkstoff(en), regelmäßig in der Studienpopulation auftreten. Solche Ereignisse können erkrankungsbezogen sein (Symptome, Krankheitsprogression etc.), unabhängig von der untersuchten Erkrankung regelmäßig in der Studienpopulation auftreten (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse in einer älteren Studienpopulation) oder bekannte UE von typischen Begleitmedikationen sein (106).

Studie	Operationalisierung
	Im ASMP der Studie VEGA sind ausschließlich UE, die im Zusammenhang mit den Symptomen der CU und/oder der Verschlechterung oder Progression der CU stehen, also erkrankungsbezogene UE, als erwartete UE definiert und eignen sich somit als Grundlage für die Auswertung (106). Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen. • Gesamtrate der UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte In der Studie VEGA werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Die Darstellung der UE von besonderem Interesse erfolgt, gemäß den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen, unabhängig von der Häufigkeit der Ereignisse. Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind in Anhang 4-G hinterlegt. Dazu gehören: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten wird mithilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Bei der C-SSRS handelt es sich um standardisiertes semistrukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll (101). Der C-SSRS definiert 5 Subtypen von Suizidgedanken und 4 mögliche suizidale Verhaltensweisen sowie Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht und den vollendeten Suizid. Die Erhebung der C-SSRS erfolgte zu geplanten Zeitpunkten: • Zu Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, 50.

Studie	Operationalisierung
	• Early Term Visite (falls zutreffend) • Safety Follow-up Visite (falls zutreffend) Die Auswertung des C-SSRS erfolgt im vorliegenden Dossier für die Items: • Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten • Jegliche Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten • Suizidgedanken • Suizidales Verhalten Die Analyse der UE sowie der C-SSRS basiert auf der Safety-Population. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des RR, des OR sowie der RD inklusive 95% - KI und p-Wert, stratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen vergleichbar sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5), werden keine Berechnung des Hazard Ratios durchgeführt.
Abkürzungen: ASMP: Plan zur Überwachung der Sicherheit erwarteter Ereignisse (Anticipated Events Safety Monitoring Plan); C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLT: Übergeordneter Begriff (High Level Term); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event); MCID Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus	

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 die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit 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
VEGA						
Gesamtrate der UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Tod führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *Sicherheit und Verträglichkeit* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population, d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Studie VEGA haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten randomisierten Population. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit wird entsprechend für die Studie VEGA als niedrig eingestuft.

C-SSRS

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *C-SSRS* 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
VEGA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat						

Bei der VEGA Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-IIa-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie VEGA ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *C-SSRS* werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population, d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Studie VEGA haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten randomisierten Population. Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *C-SSRS* in der Studie VEGA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-76. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS-mono und GOL-mono) in der ITT-Population 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 38 liegt in der ITT-Population bei mindestens 69%.

Die zu Woche 38 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt *C-SSRS* in der Studie VEGA ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *C-SSRS* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Visite	**VEGA**							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	Guselkumab-mono		**Golimumab-mono**		**Guselkumab-mono**		**Golimumab-mono**	
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)	71	71 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 6	70	65 (92,9%)	71	67 (94,4%)	71	65 (91,5%)	72	67 (93,1%)
Woche 12	67	66 (98,5%)	66	65 (98,5%)	71	66 (93,0%)	72	65 (90,3%)
Woche 24	66	64 (97,0%)	62	60 (96,8%)	71	64 (90,1%)	72	60 (83,3%)
Woche 38	65	65 (100,0%)	59	56 (94,9%)	70	65 (92,9%)	72	56 (77,8%)
Woche 50	54	54(100%)	50	50 (100%)	70	54 (77,1%)	72	50 (69,4%)

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse
Quelle: (8)

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

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT

Gesamtraten

Tabelle 4-77: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Gesamtrate UE					
VEGA	46/71 (64,8%)	55/72 (76,4%)	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1260	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1274	-11,70% [-26,40%; 3,10%] p=0,1205
Schwere UE					
VEGA	5/71 (7,0%)	2/72 (2,8%)	2,65 [0,50; 14,02] p=0,2378	2,54 [0,51; 12,66] p=0,2555	4,30% [-2,80%; 11,40%] p=0,2358
Schwerwiegende UE					
VEGA	4/71 (5,6%)	4/72 (5,6%)	1,02 [0,24; 4,27] p=0,9791	1,02 [0,27; 3,90] p=0,9789	0,10% [-7,40%; 7,60%] p=0,9789
UE, die zum Therapieabbruch führten					
VEGA	1/71 (1,4%)	4/72 (5,6%)	0,25 [0,03; 2,21] p=0,1777	0,25 [0,03; 2,23] p=0,2157	-4,20% [-10,20%; 1,80%] p=0,1747
UE, die zum Tod führten					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (64,8%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (76,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Tod führten* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
VEGA	45/71 (63,4%)	46/72 (63,9%)	0,98 [0,49; 1,93] p=0,9486	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9483	-0,50% [-16,30%; 15,30%] p=0,9482
Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
VEGA	5/71 (7,0%)	2/72 (2,8%)	2,65 [0,50; 14,02] p=0,2378	2,54 [0,51; 12,66] p=0,2555	4,30% [-2,80%; 11,40%] p=0,2358
Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
VEGA	4/71 (5,6%)	3/72 (4,2%)	1,38 [0,30; 6,41] p=0,6826	1,36 [0,32; 5,83] p=0,6820	1,50% [-5,60%; 8,60%] p=0,6809

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
VEGA	1/71 (1,4%)	1/72 (1,4%)	1,01 [0,06; 16,05] p=0,9932	1,01 [0,06; 15,91] p=0,9932	0,00% [-3,90%; 3,90%] p=0,9932
UE, die zum Tod führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (63,4%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (63,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (4,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Tod führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.1.9.2 Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Gesamtrate UE

Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Gesamtrate UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	17/71 (23,9%)	23/72 (31,9%)	0,67 [0,32; 1,40] p=0,2865	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2874	-8,00% [-22,70%; 6,60%] p=0,2812
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	15/71 (21,1%)	14/72 (19,4%)	1,11 [0,49; 2,49] p=0,7990	1,09 [0,56; 2,10] p=0,8001	1,70% [-11,60%; 15,00%] p=0,8003
Anämie	10/71 (14,1%)	7/72 (9,7%)	1,53 [0,55; 4,25] p=0,4134	1,45 [0,59; 3,60] p=0,4187	4,40% [-6,20%; 15,00%] p=0,4151
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	15/71 (21,1%)	20/72 (27,8%)	0,69 [0,32; 1,50] p=0,3542	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3541	-6,70% [-20,70%; 7,30%] p=0,3493
Colitis ulcerosa	4/71 (5,6%)	17/72 (23,6%)	0,18 [0,05; 0,59] p=0,0021	0,24 [0,09; 0,66] p=0,0060	-18,00% [-29,00%; -7,00%] p=0,0013
Untersuchungen					
Gesamte SOC	10/71 (14,1%)	7/72 (9,7%)	1,52 [0,55; 4,22] p=0,4176	1,46 [0,58; 3,65] p=0,4243	4,40% [-6,30%; 15,10%] p=0,4194
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	9/71 (12,7%)	6/72 (8,3%)	1,59 [0,54; 4,69] p=0,4019	1,52 [0,57; 4,07] p=0,4067	4,30% [-5,80%; 14,40%] p=0,4011

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	6/71 (8,5%)	10/72 (13,9%)	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2957	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2991	-5,50% [-15,70%; 4,70%] p=0,2895

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kolitis ulcerosa* (OR=0,18 [0,05; 0,59]; p=0,0021, RR=0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060).

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-80: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führten*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	1/71 (1,4%)	3/72 (4,2%)	0,33 [0,03; 3,22] p=0,3196	0,34 [0,04; 3,18] p=0,3436	-2,80% [-8,20%; 2,60%] p=0,3160
Dünndarmobstruktion	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Colitis ulcerosa	0/71 (0,0%)	3/72 (4,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-8,80%; 0,40%] p=0,0764
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	0/71 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3122
Lungenembolie	0/71 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3122

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Maligne Tumoren (SMQ)

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (UE, die zum Therapieabbruch führten)* sind in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Maligne Tumoren (SMQ)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Gesamtrate UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,10%] p=0,3156
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwere UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,10%] p=0,3156
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwerwiegende UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,10%] p=0,3156

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwere UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tuberkulöse Infektionen (HLT)

Im *UE von besonderem Interesse – Tuberkulöse Infektionen (HLT)* sind gemäß Studienbericht der Studie VEGA im Guselkumab-Arm und im Golimumab-Arm bis Woche 50 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (9).

Infektionen und schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (UE, die zum Therapieabbruch führten)* sind in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen und schwerwiegende Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Gesamtrate UE)					
VEGA	17/71 (23,9%)	23/72 (31,9%)	0,67 [0,32; 1,40] p=0,2865	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2874	-8,00% [-22,70%; 6,60%] p=0,2812
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwere UE)					
VEGA	2/71 (2,8%)	1/72 (1,4%)	2,06 [0,18; 23,32] p=0,5527	2,04 [0,19; 22,19] p=0,5594	1,40% [-3,30%; 6,10%] p=0,5506
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwerwiegende UE)					
VEGA	2/71 (2,8%)	2/72 (2,8%)	1,02 [0,14; 7,43] p=0,9854	1,02 [0,15; 7,10] p=0,9854	0,10% [-5,40%; 5,50%] p=0,9854

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (23,9%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (31,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwere UE)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (UE, die zum Therapieabbruch führten)* sind in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (Gesamtrate UE)					
VEGA	6/71 (8,5%)	12/72 (16,7%)	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1395	0,51 [0,20; 1,27] p=0,1476	-8,20% [-19,00%; 2,50%] p=0,1330
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwere UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	1/72 (1,4%)	1,01 [0,06; 16,32] p=0,9932	1,01 [0,06; 16,46] p=0,9932	0,00% [-3,80%; 3,90%] p=0,9932
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwerwiegende UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	2/72 (2,8%)	0,51 [0,05; 5,61] p=0,5716	0,51 [0,04; 5,66] p=0,5804	-1,40% [-6,10%; 3,30%] p=0,5703

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,5%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (16,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parenterale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwere UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

COVID-19 Infektionen

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - COVID-19 (UE, die zum Therapieabbruch führten)* sind in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – COVID-19* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95%-KI] p-Wert [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)					
VEGA	3/71 (4,2%)	1/72 (1,4%)	3,24 [0,32; 32,47] p=0,2967	3,07 [0,33; 28,35] p=0,3220	2,90% [-2,50%; 8,20%] p=0,2955
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwere UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,2%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%).

Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwere UE)* im

Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Opportunistische Infektionen (SMQ – enge Suche)

Im *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen (SMQ – enge Suche)* sind gemäß Studienbericht der Studie VEGA im Guselkumab-Arm und im Golimumab-Arm bis Woche 50 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (9).

Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen

Im *UE von besonderem Interesse – Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen* sind gemäß Studienbericht der Studie VEGA im Guselkumab-Arm und im Golimumab-Arm bis Woche 50 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (9).

Schwere kardiale Komplikationen (MACE)

Im *UE von besonderem Interesse – Schwere kardiale Komplikationen (MACE)* sind gemäß Studienbericht der Studie VEGA im Guselkumab-Arm und im Golimumab-Arm bis Woche 50 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (9).

Infusionsreaktionen

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen sind für Schwere UE, Schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten* in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)					
VEGA	2/71 (2,8%)	2/72 (2,8%)	1,01 [0,14; 7,40] p=0,9903	1,01 [0,15; 6,98] p=0,9902	0,00% [-5,40%; 5,40%] p=0,9902

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sind für Schwere UE, Schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten* in beiden Armen 0 Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)					
VEGA	1/71 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3126

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten (über den C-SSRS)

Im *UE von besonderem Interesse – Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten,* gemessen über den C-SSRS sind gemäß Studienbericht der Studie VEGA im Guselkumab-Arm und im Golimumab-Arm bis Woche 50 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie) (9).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie VEGA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen ist Tabelle 4-10 zu entnehmen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-87 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen. Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 detailliert beschrieben.

Tabelle 4-87 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Alter [a]	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline [a]	Body Mass Index zu Baseline [a]	Region [b]	Tabakkonsum	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	CRP-Wert	CRP-Wert (Quartile) [a]	Fäkales Calprotectin	Fäkales Calprotectin (Quartile) [a]	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab [c]	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Vedolizumab erfahren [c]	Tofacitinib erfahren [b,c]
Mortalität (UE, die zum Tod führten)																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]
Symptomatische Remission (einschließlich Subkomponenten SF und RB) und Mukosaheilung																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]
Skalen des PROMIS-29 und PROMIS Fatigue SF-7a																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]
PGIC (MCID ≥1 und ≥2)																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]
CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]

Alter [a]	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline[a]	Body Mass Index zu Baseline[a]	Region [b]	Tabakkonsum	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	CRP-Wert	CRP-Wert (Quartile)[a]	Fäkales Calprotectin	Fäkales Calprotectin (Quartile)[a]	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab [c]	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Vedolizumab erfahren [c]	Tofacitinib erfahren[b,c]
IBDQ (einschließlich Subdomänen)																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]
Verträglichkeit																								
○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]	○ [f]

○: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Zur Bildung der Subgruppenkategorien nach Median und Quartilen wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie VEGA liegt das mediane Alter bei 37 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 68,95 kg, mit einer Spanne von 40,8-144,5 kg und einem Interquartilsabstand von 57,5-81,5 kg. Der mediane BMI beträgt 23,1 mit einer Spanne von 15,0-45,6 und einem Interquartilsabstand von 20,3-27,4. (9). Der mediane BMI beträgt 23,1 mit einer Spanne von 15,0-45,6 und einem Interquartilsabstand von 20,3-27,4. Der mediane CRP-Wert beträgt 3,1 mg/L mit einer Spanne von 0,1-190 und einem Interquartilsabstand von 1,1-9,2. Der mediane Wert für das Fäkale Calprotectin beträgt 1.534 mg/kg mit einer Spanne von 15-36.000 und einem Interquartilsabstand von 436-3.456.

b: Osteuropa = Polen, Russland, Ukraine; Lateinamerika = Argentinien, Mexiko, Brasilien; Rest der Welt = USA, Deutschland, Australien.

d: In der Studie VEGA sind grundsätzlich Patienten eingeschlossen, die gegenüber TNF-alpha-Inhibitor naiv waren oder auf eine konventionelle Therapie refraktär oder intolerant waren. Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor refraktär oder intolerant waren, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Diese Patienten wären der Teilpopulation B zuzuordnen, da dies jedoch nur auf 1 Patienten je in diesem Dossier ausgewerteten Studienarm (GUS mono: 1,4% und GOL mono: 1,4%) zutrifft, wurde von einem Zuschnitt und einer separaten Analyse abgesehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1).

e: In der Studie VEGA sind sowohl Bio-naive Patienten eingeschlossen als auch Patienten, die bereits gegenüber Therapie mit einem Integrin-Inhibitor oder einem JAK-Inhibitor exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Vedolizumab erfahren“ bzw. „Tofacitinib erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet.

Alter [a]	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline [a]	Body Mass Index zu Baseline [a]	Region [b]	Tabakkonsum	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	CRP-Wert	CRP-Wert (Quartile) [a]	Fäkales Calprotectin	Fäkales Calprotectin (Quartile) [a]	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab [c]	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Vedolizumab erfahren [c]	Tofacitinib erfahren [b,c]

f: Diese Subgruppen sind nur für den primären Endpunkt der Studie VEGA präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden.

Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure ; AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; BSFS: Bristol Stool Form Scale; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; g: Gramm;GOL: Golimumab; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; JAK: Janus Kinase; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS Fatigue SF-7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a; VAS: Visuelle Analogskala; µg: Mikrogramm.

Quelle: (95)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-88 bis Tabelle 4-95 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.

4.3.1.3.2.1 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Tabelle 4-88: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (1/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren	Fäkales Calprotektin (Quartile)	CRP-Wert (Quartile)	Ethnie
Symptomatische Remission																								
0,4083	0,3563	0,6413	0,4922	n.d.[a]	0,4139	n.d.[a]	0,4400	0,4579	0,1839	0,5693	**0,0138**	0,7646	0,7169	0,0852	**0,0018**	0,9026	0,0852	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,6243	0,0801	NA
Rektale Blutung Subscore 0																								
0,2542	0,4673	0,7865	0,2168	n.d.[a]	0,5052	n.d.[a]	0,1417	0,5083	0,5456	0,3459	**0,0040**	0,8781	0,4799	0,2399	0,1127	0,6694	0,2399	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,8373	**0,0217**	NA
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1																								
0,5554	0,6329	0,0931	0,8537	n.d.[a]	0,1769	n.d.[a]	0,2302	0,7227	0,1532	0,4092	**0,0442**	0,2087	0,2787	0,1032	**0,0005**	0,4023	0,1032	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,2719	0,2347	NA
Endoskopische Verbesserung																								
0,6104	0,1333	0,5154	0,7456	n.d.[a]	0,2629	n.d.[a]	0,7577	0,9285	**0,0139**	0,0612	0,2464	**0,0489**	0,3431	0,5322	0,6966	0,6428	0,5322	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,5925	0,7375	NA
(CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen																								
1,0000	1,0000	NA	NA	n.d.[a]	NA	n.d.[a]	0,0992	NA	1,0000	1,0000	1,0000	NA	0,0855	0,0744	1,0000	0,0688	0,0744	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	NA	NA	NA

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht **dargestellt**

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; CU: Colitis ulcerosa; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar

Quelle: (8)

Tabelle 4-89: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (2/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclamthasondipropionat	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren	Fäkales Calprotektin (Quartile)	CRP-Wert (Quartile)	Ethnie
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1																								
0,4733	0,0705	0,0707	0,0943	n.d.[a]	0,9777	n.d.[a]	0,9763	0,8277	**0,0451**	0,8149	0,0525	0,4077	0,3848	0,2458	0,1026	0,9106	0,2458	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,0803	0,2893	NA
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert ≥6,32																								
0,9986	0,2467	0,1117	0,0840	n.d.[a]	0,2377	n.d.[a]	0,7236	0,8104	0,1812	0,9373	0,2342	0,8074	0,4310	0,9259	0,6810	0,7445	0,9259	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,7064	0,2727	NA
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20																								
0,4761	0,9093	0,2153	0,6645	n.d.[a]	0,9621	n.d.[a]	0,6345	0,8090	0,4330	0,8486	**0,0188**	0,8525	0,6781	0,1907	0,5341	0,3112	0,1907	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,9304	0,1674	NA
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥5																								
0,5017	0,9286	0,0972	0,9666	n.d.[a]	0,2350	n.d.[a]	0,6699	0,7196	0,0691	0,1702	0,2248	0,6181	0,6101	0,1729	0,8318	0,1650	0,1729	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,4406	0,6470	NA
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert ≥5,10																								
0,4808	0,2750	0,4906	0,7401	n.d.[a]	0,4964	n.d.[a]	0,7661	0,4101	0,5360	0,5516	0,0658	0,8995	0,2804	0,6671	0,7641	0,7154	0,6671	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,9812	0,3384	NA
PROMIS Fatigue-SF-7a Schwellenwert ≥8,07																								
0,3059	0,5840	0,1989	0,3726	n.d.[a]	0,3681	n.d.[a]	0,7211	0,4873	0,2114	0,6929	0,1847	0,8051	0,6790	0,3667	0,7041	0,2317	0,3667	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,5217	0,4136	NA

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclamthasondipropionat	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren	Fäkales Calprotektin (Quartile)	CRP-Wert (Quartile)	Ethnie
a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt. Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS Fatigue-SF-7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a Quelle: (8)																							

Tabelle 4-90: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (3/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
PGIC ≥2 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser																					
0,0979	0,5478	0,2472	0,6277	n.d.[a]	NA	n.d.[a]	0,3969	0,5767	0,3612	0,7759	**0,0109**	0,0898	0,6950	0,2584	0,1127	0,6892	0,2584	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser																					
0,8764	0,5188	0,2982	0,3792	n.d.[a]	0,8619	n.d.[a]	0,2176	0,0676	0,3255	0,2599	**0,0433**	0,2965	0,0543	0,1541	0,0900	0,5348	0,1541	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt.

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; PGIC: Patient's Global Impression of Change

Quelle: (8)

Tabelle 4-91: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (4/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren	Fäkales Calprotektin (Quartile)	CRP-Wert (Quartile)	Ethnie
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8																								
0,9757	0,6762	0,4168	0,4794	n.d.[a]	0,4141	n.d.[a]	0,3808	0,9334	0,1269	0,4810	**0,0022**	0,6660	0,5460	0,9709	0,2412	0,4294	0,9709	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,2545	**0,0229**	NA
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥9																								
0,3279	0,8793	0,6015	0,7406	n.d.[a]	0,7777	n.d.[a]	0,3855	0,8924	0,3477	0,7157	**0,0035**	0,6063	0,6691	0,5536	0,2184	0,8284	0,5536	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,9756	**0,0367**	NA
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5																								
0,8084	0,2279	0,5348	0,5847	n.d.[a]	0,4081	n.d.[a]	0,9580	0,4138	0,1231	0,9704	**0,0060**	0,9072	0,3223	0,3721	0,2362	0,8646	0,3721	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,4276	**0,0260**	NA
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8																								
0,6390	0,5607	0,6883	0,3059	n.d.[a]	0,6312	n.d.[a]	0,1855	0,7746	0,4321	0,6146	**0,0254**	0,4520	0,4477	0,6205	**0,0095**	0,2858	0,6205	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,7403	0,0925	NA
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5																								
0,4032	0,9178	0,8409	0,9467	n.d.[a]	0,7967	n.d.[a]	0,3222	0,6148	0,2628	0,3358	**0,0100**	0,6441	0,6149	0,7159	0,5690	0,4099	0,7159	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,5394	**0,0456**	NA

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt.

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (8)

Tabelle 4-92: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (5/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren	Fäkales Calprotektin (Quartile)	CRP-Wert (Quartile)	Ethnie
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76																								
0,5822	0,5540	**0,0188**	**0,0349**	n.d.[a]	0,9677	n.d.[a]	0,3836	0,6828	0,7578	0,3092	0,4603	0,4531	0,8666	0,5560	0,4092	0,8736	0,5560	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,3605	0,8866	NA
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2																								
0,3871	0,3485	0,5438	0,1587	n.d.[a]	0,8411	n.d.[a]	**0,0092**	0,7469	0,1939	0,2201	0,6563	0,3970	0,5394	**0,0175**	**0,0003**	0,8094	**0,0175**	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,4126	0,7372	NA
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51																								
0,8683	0,0802	**0,0335**	0,1467	n.d.[a]	0,7620	n.d.[a]	0,7732	0,9611	0,3775	0,7006	0,1713	0,9998	0,5670	0,1547	0,0569	0,8022	0,1547	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	0,8287	0,5546	NA

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile

Quelle: (8)

Tabelle 4-93: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (6/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
Gesamtrate UE																					
0,9776	0,6343	0,6924	0,3541	n.d.[a]	0,9045	n.d.[a]	0,7779	0,9351	0,1368	**0,0359**	0,1485	0,3730	0,5540	0,0569	0,5108	0,0931	0,0569	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
Schwere UE																					
0,9939	0,9952	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9950	0,9998	0,6039	0,9950	0,9943	0,9934	0,4530	0,9998	0,9998	0,9999	0,9998	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
Schwerwiegende UE																					
0,9943	0,9650	0,9997	0,9998	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9950	0,9934	0,6644	0,9950	0,2645	0,8870	0,9695	0,9951	1,0000	0,9933	0,9951	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE, die zum Therapieabbruch führten																					
0,9956	0,9956	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9957	0,9998	0,9946	0,9964	0,9947	0,9963	0,9950	0,9998	0,9998	0,9997	0,9998	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt
Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: (8)

Tabelle 4-94: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (7/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Gesamtrate UE)																					
0,9994	0,9991	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9993	0,9994	0,9992	0,9993	0,9993	0,9995	0,9991	0,9992	0,9994	0,9993	0,9992	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwere UE)																					
0,9994	0,9991	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9993	0,9994	0,9992	0,9993	0,9993	0,9995	0,9991	0,9992	0,9994	0,9993	0,9992	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) (Schwerwiegende UE)																					
0,9994	0,9991	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9993	0,9994	0,9992	0,9993	0,9993	0,9995	0,9991	0,9992	0,9994	0,9993	0,9992	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Gesamtrate UE)																					
0,9108	0,6831	0,7196	0,7423	n.d.[a]	0,9438	n.d.[a]	0,5560	0,9858	0,7791	0,0898	0,3970	0,8601	0,5552	0,2982	0,9861	0,1819	0,2982	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwere UE)																					
0,9999	0,9967	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9966	0,9999	0,9966	0,9999	0,9962	0,9999	0,9968	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (Schwerwiegende UE)																					
0,9959	0,9904	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9962	1,0000	0,9963	0,9964	0,7311	1,0000	0,9963	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (8)																				

Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VEGA (8/8)

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern (Gesamtrate UE)																					
0,7423	0,3245	0,8726	0,8348	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,5803	0,9907	0,3924	0,3932	0,4523	0,9900	0,9664	0,5567	0,9998	0,6597	0,5567	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwere UE)																					
1,0000	0,9965	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9965	1,0000	0,9967	1,0000	1,0000	1,0000	0,9966	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die eine orale oder parentale antimikrobielle Behandlung erfordern (Schwerwiegende UE)																					
0,9963	0,9963	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9962	0,9999	0,9970	0,9964	0,9968	0,9999	0,9959	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)																					
0,9963	0,9958	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9960	0,9975	0,9951	0,9998	0,9954	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwere UE)																					
0,9994	0,9993	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9994	0,9994	0,9994	0,9993	0,9991	0,9995	0,9993	0,9992	0,9995	0,9993	0,9992	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - COVID-19 Infektionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)																					
0,9994	0,9993	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9994	0,9994	0,9994	0,9993	0,9991	0,9995	0,9993	0,9992	0,9995	0,9993	0,9992	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]

Alter	Geschlecht	Body Mass Index zu Baseline	Gewicht zu Baseline	Tabakkonsum	Region	Dauer der Colitis ulcerosa	Ausmaß der Erkrankung	Schwere der Colitis ulcerosa	Schwere der endoskopischen Erkrankung	Fäkales Calprotektin (mg/kg)	CRP-Wert (mg/L)	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA	Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib	Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab	Vedolizumab erfahren	Tofacitinib erfahren
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)																					
0,9961	1,0000	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	1,0000	0,8870	0,9947	0,9947	0,8143	0,9770	0,9411	0,9951	1,0000	0,9961	0,9951	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)																					
0,9994	0,9992	1,0000	1,0000	n.d.[a]	1,0000	n.d.[a]	0,9994	0,9994	0,9992	0,9994	0,9991	0,9994	0,9993	0,9993	0,9995	0,9993	0,9993	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]
Signifikante PT																					
Kolitis ulcerosa Gesamtrate UE: SOC und PT Ebene																					
0,9916	0,3438	0,9471	0,7891	n.d.[a]	0,7782	n.d.[a]	0,2682	0,9911	0,1578	**0,0335**	0,1174	0,7378	0,9910	0,3996	0,9915	0,3229	0,3996	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]	n.d.[a]

a: n.d.: p-Interaktionsterme werden entsprechend der Modulvorlage, wegen zu geringer Patientenzahlen (N<10) in mind. einer Kategorie nicht dargestellt

Abkürzungen: ASA: Amniosalicylsäure; AZA: Azathiorprin; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CRP: c-reaktives Protein; kg: Kilogramm; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; NA: nicht verfügbar; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (8)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

Morbidität - Symptomatische Remission

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Symptomatische Remission;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Symptomatische Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	50/71 (70,4%)	44/72 (61,1%)	1,52 [0,76; 3,06] p=0,2408	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2397	9,40% [-6,10%; 24,80%] p=0,2349
Symptomatische Remission, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0138					
≤3 mg/L	23/32 (71,9%)	33/41 (80,5%)	0,62 [0,21; 1,84] p=0,3909	0,89 [0,69; 1,16] p=0,4007	-8,60% [-28,40%; 11,10%] p=0,3925
>3 mg/L	26/38 (68,4%)	11/31 (35,5%)	3,94 [1,44; 10,76] p=0,0067	1,93 [1,15; 3,25] p=0,0136	32,90% [10,50%; 55,30%] p=0,0040
Symptomatische Remission, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0018					
ja	47/64 (73,4%)	37/65 (56,9%)	2,09 [1,00; 4,39] p=0,0500	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0527	16,50% [0,30%; 32,70%] p=0,0455
nein	3/7 (42,9%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,43 [0,18; 1,01] p=0,0522	-57,10% [-93,80%; -20,50%] p=0,0022

a: Analyse-Population: ITT-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Symptomatische Remission* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0138. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,62 [0,21; 1,84]; p=0,3909). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,94 [1,44; 10,76]; p=0,0067). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Symptomatische Remission* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0018. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,09 [1,00; 4,39]; p=0,0500). In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Morbidität – Subkomponenten der Symptomatischen Remission (Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore)

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Stuhlfrequenz- und Rektaler Blutungsscore;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1					
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	58/71 (81,7%)	48/72 (66,7%)	2,23 [1,03; 4,83] p=0,0416	1,23 [1,01; 1,49] p=0,0434	15,00% [0,90%; 29,20%] p=0,0372
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0442					
≤3 mg/L	27/32 (84,4%)	35/41 (85,4%)	0,93 [0,26; 3,36] p=0,9072	0,99 [0,81; 1,20] p=0,9069	-1,00% [-17,60%; 15,60%] p=0,9068
>3 mg/L	30/38 (78,9%)	13/31 (41,9%)	5,19 [1,80; 14,94] p=0,0017	1,88 [1,21; 2,94] p=0,0054	37,00% [15,30%; 58,70%] p=0,0008

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0005					
ja	55/64 (85,9%)	41/65 (63,1%)	3,58 [1,50; 8,51] p=0,0030	1,36 [1,10; 1,68] p=0,0040	22,90% [8,40%; 37,40%] p=0,0020
nein	3/7 (42,9%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,43 [0,18; 1,01] p=0,0522	-57,10% [-93,80%; -20,50%] p=0,0022
Rektale Blutung Subscore 0					
Rektale Blutung Subscore 0, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	56/71 (78,9%)	45/72 (62,5%)	2,25 [1,07; 4,75] p=0,0319	1,26 [1,02; 1,57] p=0,0337	16,40% [1,80%; 31,00%] p=0,0279
Rektale Blutung Subscore 0, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0040					
≤3 mg/L	24/32 (75,0%)	33/41 (80,5%)	0,73 [0,24; 2,21] p=0,5765	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5805	-5,50% [-24,80%; 13,80%] p=0,5772
>3 mg/L	31/38 (81,6%)	12/31 (38,7%)	7,01 [2,35; 20,92] p=0,0003	2,11 [1,32; 3,37] p=0,0018	42,90% [21,80%; 64,00%] p<0,0001
Rektale Blutung Subscore 0, Subgruppe: CRP-Wert (Quartile), Interaktion: p=0,0217					
≤1. Quartil	14/19 (73,7%)	15/17 (88,2%)	0,37 [0,06; 2,25] p=0,2775	0,83 [0,61; 1,15] p=0,2695	-14,60% [-39,60%; 10,50%] p=0,2546
>1. Quartil und ≤2. Quartil	11/14 (78,6%)	18/24 (75,0%)	1,22 [0,25; 5,91] p=0,8053	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7990	3,60% [-24,00%; 31,20%] p=0,7998
>2. Quartil und ≤3. Quartil	16/20 (80,0%)	5/17 (29,4%)	9,60 [2,12; 43,58] p=0,0023	2,72 [1,26; 5,87] p=0,0107	50,60% [22,70%; 78,50%] p=0,0004
>3. Quartil	15/18 (83,3%)	7/14 (50,0%)	5,00 [0,99; 25,34] p=0,0470	1,67 [0,95; 2,93] p=0,0754	33,30% [2,00%; 64,70%] p=0,0371

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0442. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,93 [0,26; 3,36]; p=0,9072). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,19 [1,80; 14,94]; p=0,0017). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0005. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,58 [1,50; 8,51]; p=0,0030). In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Rektale Blutung Subscore 0* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0040. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,73 [0,24; 2,21]; p=0,5765). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,01 [2,35; 20,92]; p=0,0003). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Rektale Blutung Subscore 0* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,37 [0,06; 2,25]; p=0,2775). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,22 [0,25; 5,91]; p=0,8053).

In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,60 [2,12; 43,58]; p=0,0023). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,00 [0,99; 25,34]; p=0,0470). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Morbidität – Mukosaheilung

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Endoskopische Verbesserung;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Endoskopische Verbesserung, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/71 (32,4%)	17/72 (23,6%)	1,57 [0,75; 3,31] p=0,2321	1,38 [0,81; 2,33] p=0,2359	8,90% [-5,60%; 23,40%] p=0,2301
Endoskopische Verbesserung, Subgruppe: Schwere der endoskopischen Erkrankung, Interaktion: p=0,0139					
Subscore von 2 (Moderat)	12/24 (50,0%)	6/35 (17,1%)	4,83 [1,47; 15,87] p=0,0076	2,92 [1,27; 6,70] p=0,0116	32,90% [9,30%; 56,40%] p=0,0063
Subscore von 3 (Schwerwiegend)	11/47 (23,4%)	11/37 (29,7%)	0,72 [0,27; 1,92] p=0,5152	0,79 [0,39; 1,61] p=0,5126	-6,30% [-25,40%; 12,70%] p=0,5155
Endoskopische Verbesserung, Subgruppe: Orale 5-ASA Präparate, Interaktion: p=0,0489					
Ja	23/63 (36,5%)	15/63 (23,8%)	1,84 [0,85; 3,99] p=0,1219	1,53 [0,89; 2,65] p=0,1269	12,70% [-3,20%; 28,60%] p=0,1169
Nein	0/8 (0,0%)	2/9 (22,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20% [-49,40%; 4,90%] p=0,1088

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Endoskopische Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Schwere der endoskopischen Erkrankung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0139. In der Kategorie *Subscore von 2 (Moderat)* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,83 [1,47; 15,87]; p=0,0076). In der Kategorie *Subscore von 3 (Schwerwiegend)* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,72 [0,27; 1,92]; p=0,5152). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Endoskopische Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Orale 5-ASA Präparate* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0489. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [0,85; 3,99]; p=0,1219). In der Kategorie *Nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Morbidität - PROMIS-29 Symptomskalen

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Symptomskalen;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1					
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	43/71 (60,6%)	36/72 (50,0%)	1,53 [0,79; 2,98] p=0,2077	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2076	10,50% [-5,70%; 26,80%] p=0,2020
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1, Subgruppe: Schwere der endoskopischen Erkrankung, Interaktion: p=0,0451					
Subscore von 2 (Moderat)	16/24 (66,7%)	13/35 (37,1%)	3,38 [1,14; 10,08] p=0,0271	1,79 [1,07; 3,01] p=0,0262	29,50% [4,80%; 54,30%] p=0,0193
Subscore von 3 (schwer)	27/47 (57,4%)	23/37 (62,2%)	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6639	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6603	-4,70% [-25,80%; 16,40%] p=0,6609
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20					
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/71 (47,9%)	22/72 (30,6%)	2,10 [1,05; 4,18] p=0,0347	1,56 [1,03; 2,39] p=0,0377	17,30% [1,60%; 33,00%] p=0,0308
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0188					
≤3 mg/L	12/32 (37,5%)	16/41 (39,0%)	0,94 [0,36; 2,43] p=0,8950	0,96 [0,53; 1,73] p=0,8944	-1,50% [-24,00%; 20,90%] p=0,8942
>3 mg/L	21/38 (55,3%)	6/31 (19,4%)	5,15 [1,72; 15,41] p=0,0025	2,85 [1,32; 6,19] p=0,0078	35,90% [14,90%; 57,00%] p=0,0008

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,1* in der Analyse der Subgruppe *Schwere der endoskopischen Erkrankung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0451. In der Kategorie *Subscore von 2 (Moderat)* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,38 [1,14; 10,08]; p=0,0271). In der Kategorie *Subscore von 3 (schwer)* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,82 [0,34; 1,98]; p=0,6639). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0188. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,94 [0,36; 2,43]; p=0,8950). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,15 [1,72; 15,41]; p=0,0025). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Morbidität - PGIC

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PGIC;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser					
PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	63/71 (88,7%)	53/72 (73,6%)	2,81 [1,15; 6,89] p=0,0208	1,21 [1,03; 1,42] p=0,0234	15,20% [2,60%; 27,80%] p=0,0184
PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0433					
≤3 mg/L	27/32 (84,4%)	34/41 (82,9%)	1,11 [0,32; 3,90] p=0,8693	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8677	1,40% [-15,60%; 18,50%] p=0,8678
>3 mg/L	35/38 (92,1%)	19/31 (61,3%)	7,37 [1,85; 29,38] p=0,0022	1,50 [1,12; 2,02] p=0,0068	30,80% [11,60%; 50,00%] p=0,0016
PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser					
PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	56/71 (78,9%)	45/72 (62,5%)	2,25 [1,07; 4,73] p=0,0324	1,26 [1,02; 1,57] p=0,0340	16,40% [1,70%; 31,10%] p=0,0283
PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0109					
≤3 mg/L	24/32 (75,0%)	32/41 (78,0%)	0,84 [0,28; 2,51] p=0,7614	0,96 [0,74; 1,24] p=0,7618	-3,00% [-22,70%; 16,60%] p=0,7609
>3 mg/L	31/38 (81,6%)	13/31 (41,9%)	6,13 [2,07; 18,18] p=0,0007	1,95 [1,25; 3,02] p=0,0031	39,60% [18,30%; 60,90%] p=0,0003

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich für den Endpunkt *PGIC ≥1 als ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0433. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,11 [0,32; 3,90]; p=0,8693). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,37 [1,85; 29,38]; p=0,0022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PGIC ≥2 als mäßig besser oder viel besser* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0109. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,84 [0,28; 2,51]; p=0,7614). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,13 [2,07; 18,18]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *IBDQ;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8					
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/71 (73,2%)	43/72 (59,7%)	1,85 [0,91; 3,76] p=0,0880	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0891	13,50% [-1,70%; 28,80%] p=0,0823
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0022					
≤3 mg/L	21/32 (65,6%)	31/41 (75,6%)	0,62 [0,22; 1,71] p=0,3531	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3630	-10,00% [-31,00%; 11,10%] p=0,3528
>3 mg/L	30/38 (78,9%)	12/31 (38,7%)	5,94 [2,05; 17,19] p=0,0007	2,04 [1,27; 3,27] p=0,0031	40,20% [18,70%; 61,70%] p=0,0002
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8, Subgruppe: CRP-Wert (Quartile), Interaktion: p=0,0229					
≤1. Quartil	13/19 (68,4%)	12/17 (70,6%)	0,90 [0,22; 3,75] p=0,8895	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8877	-2,20% [-32,30%; 27,90%] p=0,8878
1. Quartil und ≤2. Quartile	9/14 (64,3%)	19/24 (79,2%)	0,47 [0,11; 2,06] p=0,3214	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3548	-14,90% [-44,80%; 15,00%] p=0,3293
>2. Quartil und ≤3. Quartil	17/20 (85,0%)	7/17 (41,2%)	8,10 [1,70; 38,59] p=0,0061	2,06 [1,14; 3,75] p=0,0174	43,80% [15,70%; 72,00%] p=0,0023
>3. Quartil	13/18 (72,2%)	5/14 (35,7%)	4,68 [1,04; 21,04] p=0,0421	2,02 [0,95; 4,32] p=0,0690	36,50% [4,00%; 69,00%] p=0,0278

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥9					
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/71 (74,6%)	43/72 (59,7%)	2,00 [0,98; 4,08] p=0,0580	1,25 [0,99; 1,58] p=0,0595	15,00% [-0,20%; 30,10%] p=0,0529
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥9, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0035					
≤3 mg/L	21/32 (65,6%)	30/41 (73,2%)	0,70 [0,26; 1,91] p=0,4887	0,90 [0,66; 1,23] p=0,4939	-7,50% [-28,90%; 13,80%] p=0,4880
>3 mg/L	31/38 (81,6%)	13/31 (41,9%)	6,13 [2,07; 18,18] p=0,0007	1,95 [1,25; 3,02] p=0,0031	39,60% [18,30%; 60,90%] p=0,0003
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥9, Subgruppe: CRP-Wert (Quartile), Interaktion: p=0,0367					
≤1. Quartil	13/19 (68,4%)	12/17 (70,6%)	0,90 [0,22; 3,75] p=0,8895	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8877	-2,20% [-32,30%; 27,90%] p=0,8878
>1. Quartil und ≤2. Quartil	9/14 (64,3%)	18/24 (75,0%)	0,60 [0,14; 2,51] p=0,4882	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5054	-10,70% [-41,20%; 19,80%] p=0,4911
>2. Quartil und ≤3. Quartil	17/20 (85,0%)	7/17 (41,2%)	8,10 [1,70; 38,59] p=0,0061	2,06 [1,14; 3,75] p=0,0174	43,80% [15,70%; 72,00%] p=0,0023
>3. Quartil	14/18 (77,8%)	6/14 (42,9%)	4,67 [1,01; 21,65] p=0,0463	1,81 [0,94; 3,49] p=0,0738	34,90% [2,70%; 67,20%] p=0,0339
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5					
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	50/71 (70,4%)	40/72 (55,6%)	1,91 [0,96; 3,80] p=0,0667	1,27 [0,98; 1,64] p=0,0686	14,90% [-0,70%; 30,50%] p=0,0617

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0100					
≤3 mg/L	21/32 (65,6%)	29/41 (70,7%)	0,79 [0,29; 2,13] p=0,6435	0,93 [0,68; 1,28] p=0,6450	-5,10% [-26,70%; 16,50%] p=0,6424
>3 mg/L	28/38 (73,7%)	11/31 (35,5%)	5,09 [1,82; 14,27] p=0,0016	2,08 [1,25; 3,46] p=0,0051	38,20% [16,30%; 60,10%] p=0,0006
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: CRP-Wert (Quartile), Interaktion: p=0,0456					
≤1. Quartil	11/19 (57,9%)	13/17 (76,5%)	0,42 [0,10; 1,79] p=0,2445	0,76 [0,47; 1,21] p=0,2412	-18,60% [-48,60%; 11,40%] p=0,2247
>1. Quartil und ≤2. Quartil	11/14 (78,6%)	16/24 (66,7%)	1,83 [0,40; 8,49] p=0,4412	1,18 [0,80; 1,75] p=0,4132	11,90% [-16,70%; 40,50%] p=0,4145
>2. Quartil und ≤3. Quartil	15/20 (75,0%)	6/17 (35,3%)	5,50 [1,33; 22,73] p=0,0166	2,13 [1,06; 4,24] p=0,0327	39,70% [10,10%; 69,30%] p=0,0086
>3. Quartil	13/18 (72,2%)	5/14 (35,7%)	4,68 [1,04; 21,04] p=0,0421	2,02 [0,95; 4,32] p=0,0690	36,50% [4,00%; 69,00%] p=0,0278
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5					
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/71 (74,6%)	44/72 (61,1%)	1,88 [0,92; 3,84] p=0,0843	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0856	13,60% [-1,60%; 28,70%] p=0,0787
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0060					
≤3 mg/L	21/32 (65,6%)	30/41 (73,2%)	0,70 [0,26; 1,91] p=0,4887	0,90 [0,66; 1,23] p=0,4939	-7,50% [-28,90%; 13,80%] p=0,4880
>3 mg/L	31/38 (81,6%)	14/31 (45,2%)	5,38 [1,82; 15,88] p=0,0017	1,81 [1,19; 2,74] p=0,0054	36,40% [15,00%; 57,80%] p=0,0009

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5, Subgruppe: CRP-Wert (Quartile), Interaktion: p=0,0260					
≤1. Quartil	14/19 (73,7%)	11/17 (64,7%)	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,14 [0,73; 1,77] p=0,5646	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592
>1. Quartil und ≤2. Quartil	8/14 (57,1%)	19/24 (79,2%)	0,35 [0,08; 1,49] p=0,1542	0,72 [0,44; 1,19] p=0,1994	-22,00% [-52,60%; 8,60%] p=0,1583
>2. Quartil und ≤3. Quartil	16/20 (80,0%)	8/17 (47,1%)	4,50 [1,05; 19,22] p=0,0391	1,70 [0,98; 2,95] p=0,0585	32,90% [3,40%; 62,40%] p=0,0286
>3. Quartil	15/18 (83,3%)	6/14 (42,9%)	6,67 [1,31; 34,03] p=0,0186	1,94 [1,03; 3,69] p=0,0414	40,50% [9,40%; 71,60%] p=0,0108
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8					
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/71 (69,0%)	43/72 (59,7%)	1,50 [0,75; 2,99] p=0,2489	1,16 [0,90; 1,48] p=0,2482	9,30% [-6,30%; 24,90%] p=0,2434
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8, Subgruppe: CRP-Wert (mg/L), Interaktion: p=0,0254					
≤3 mg/L	20/32 (62,5%)	29/41 (70,7%)	0,69 [0,26; 1,84] p=0,4607	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4663	-8,20% [-30,00%; 13,60%] p=0,4593
>3 mg/L	28/38 (73,7%)	14/31 (45,2%)	3,40 [1,24; 9,34] p=0,0165	1,63 [1,06; 2,51] p=0,0263	28,50% [6,10%; 50,90%] p=0,0127
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0095					
ja	45/64 (70,3%)	36/65 (55,4%)	1,91 [0,92; 3,94] p=0,0806	1,27 [0,97; 1,66] p=0,0833	14,90% [-1,50%; 31,40%] p=0,0757
nein	4/7 (57,1%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0873	-42,90% [-79,50%; -6,20%] p=0,0219

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CRP: c-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0022. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,62 [0,22; 1,71]; p=0,3531). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,94 [2,05; 17,19]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0229. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,90 [0,22; 3,75]; p=0,8895). In der Kategorie *1. Quartil und ≤2 Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,47 [0,11; 2,06]; p=0,3214). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=8,10 [1,70; 38,59]; p=0,006). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,68 [1,04; 21,04]; p=0,0421). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥9* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0035. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,70 [0,26; 1,91]; p=0,4887). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,13 [2,07; 18,18]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥9* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0367.

In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,90 [0,22; 3,75]; p=0,8895). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,60 [0,14; 2,51]; p=0,4882). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=8,10 [1,70; 38,59]; p=0,0061). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,67 [1,01; 21,65]; p=0,0463). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0100. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,79 [0,29; 2,13]; p=0,6435). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,09 [1,82; 14,27]; p=0,0016). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0456. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,42 [0,10; 1,79]; p=0,2445). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,83 [0,40; 8,49]; p=0,4412). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,50 [1,33; 22,73]; p=0,0166). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,68 [1,04; 21,04]; p=0,0421). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0060. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,70 [0,26; 1,91]; p=0,4887). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,38 [1,82; 15,88]; p=0,0017). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0260. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,53 [0,37; 6,35]; p=0,5648). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,35 [0,08; 1,49]; p=0,1542). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,50 [1,05; 19,22]; p=0,0391).

In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,67 [1,31; 34,03]; p=0,0186). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0254. In der Kategorie *≤3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,69 [0,26; 1,84]; p=0,4607). In der Kategorie *>3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,40 [1,24; 9,34]; p=0,0165). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,91 [0,92; 3,94]; p=0,0806). In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;* Studie VEGA, Woche 38

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76					
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/71 (46,5%)	29/72 (40,3%)	1,29 [0,66; 2,51] p=0,4595	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4574	6,10% [-10,00%; 22,20%] p=0,4555
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76, Subgruppe: Body Mass Index zu Baseline, Interaktion: p=0,0188					
≤1. Quartil	12/22 (54,5%)	6/14 (42,9%)	1,60 [0,41; 6,18] p=0,5002	1,27 [0,62; 2,60] p=0,5086	11,70% [-21,60%; 44,90%] p=0,4907
>1. Quartil und ≤2. Quartil	9/18 (50,0%)	1/15 (6,7%)	14,00 [1,51; 130,10] p=0,0079	7,50 [1,07; 52,66] p=0,0427	43,30% [17,00%; 69,70%] p=0,0013
>2. Quartil und ≤3. Quartil	8/14 (57,1%)	12/21 (57,1%)	1,00 [0,26; 3,92] p=1,0000	1,00 [0,56; 1,80] p=1,0000	0,00% [-33,50%; 33,50%] p=1,0000
>3. Quartil	4/17 (23,5%)	10/22 (45,5%)	0,37 [0,09; 1,50] p=0,1624	0,52 [0,20; 1,37] p=0,1841	-21,90% [-50,90%; 7,00%] p=0,1380
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0349					
≤1. Quartil	11/21 (52,4%)	5/15 (33,3%)	2,20 [0,56; 8,69] p=0,2636	1,57 [0,69; 3,58] p=0,2822	19,00% [-13,00%; 51,10%] p=0,2437
>1. Quartil und ≤2. Quartil	10/16 (62,5%)	3/15 (20,0%)	6,67 [1,32; 33,69] p=0,0184	3,13 [1,06; 9,21] p=0,0388	42,50% [11,30%; 73,70%] p=0,0076
>2. Quartil und ≤3. Quartil	7/19 (36,8%)	7/17 (41,2%)	0,83 [0,22; 3,19] p=0,7929	0,90 [0,40; 2,03] p=0,7899	-4,30% [-36,20%; 27,60%] p=0,7900

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
>3. Quartil	5/15 (33,3%)	14/25 (56,0%)	0,39 [0,10; 1,49] p=0,1700	0,59 [0,27; 1,32] p=0,2012	-22,70% [-53,50%; 8,10%] p=0,1490
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2					
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	38/71 (53,5%)	32/72 (44,4%)	1,44 [0,74; 2,78] p=0,2815	1,20 [0,86; 1,69] p=0,2809	9,10% [-7,30%; 25,40%] p=0,2765
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2, Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung, Interaktion: p=0,0092					
begrenzt	20/36 (55,6%)	10/38 (26,3%)	3,50 [1,32; 9,29] p=0,0110	2,11 [1,15; 3,87] p=0,0158	29,20% [7,80%; 50,70%] p=0,0075
ausgedehnt	18/35 (51,4%)	22/34 (64,7%)	0,58 [0,22; 1,52] p=0,2675	0,80 [0,53; 1,19] p=0,2682	-13,30% [-36,30%; 9,80%] p=0,2593
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2, Subgruppe: Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA, Interaktion: p=0,0175					
ja	10/24 (41,7%)	12/19 (63,2%)	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,66 [0,37; 1,18] p=0,1633	-21,50% [-50,80%; 7,80%] p=0,1508
nein	28/47 (59,6%)	20/53 (37,7%)	2,43 [1,09; 5,44] p=0,0300	1,58 [1,04; 2,40] p=0,0324	21,80% [2,70%; 41,00%] p=0,0255
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0003					
ja	36/64 (56,3%)	25/65 (38,5%)	2,06 [1,02; 4,15] p=0,0439	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0474	17,80% [0,80%; 34,70%] p=0,0398
nein	2/7 (28,6%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,29 [0,09; 0,92] p=0,0361	-71,40% [-100,00%; -38,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA, Interaktion: p=0,0175					
ja	28/47 (59,6%)	20/53 (37,7%)	2,43 [1,09; 5,44] p=0,0300	1,58 [1,04; 2,40] p=0,0324	21,80% [2,70%; 41,00%] p=0,0255
nein	10/24 (41,7%)	12/19 (63,2%)	0,42 [0,12; 1,43] p=0,1664	0,66 [0,37; 1,18] p=0,1633	-21,50% [-50,80%; 7,80%] p=0,1508
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität Schwellenwert ≥5,51					
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität Schwellenwert ≥5,51, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	48/71 (67,6%)	36/72 (50,0%)	2,09 [1,06; 4,11] p=0,0338	1,35 [1,02; 1,79] p=0,0359	17,60% [1,70%; 33,50%] p=0,0298
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität Schwellenwert ≥5,51, Subgruppe: Body Mass Index zu Baseline, Interaktion: p=0,0335					
≤1. Quartil	16/22 (72,7%)	5/14 (35,7%)	4,80 [1,14; 20,27] p=0,0304	2,04 [0,96; 4,30] p=0,0624	37,00% [5,80%; 68,30%] p=0,0202
>1. Quartil und ≤2. Quartil	11/18 (61,1%)	5/15 (33,3%)	3,14 [0,75; 13,16] p=0,1175	1,83 [0,82; 4,10] p=0,1400	27,80% [-5,00%; 60,60%] p=0,0970
>2. Quartil und ≤3. Quartil	13/14 (92,9%)	12/21 (57,1%)	9,75 [1,07; 88,87] p=0,0239	1,63 [1,09; 2,42] p=0,0168	35,70% [10,60%; 60,80%] p=0,0053
>3. Quartil	8/17 (47,1%)	14/22 (63,6%)	0,51 [0,14; 1,84] p=0,3068	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3201	-16,60% [-47,70%; 14,50%] p=0,2961

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AZA: Azathioprin; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; vs.: versus Quelle: (8)					

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76* in der Analyse der Subgruppe *Body Mass Index zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0188. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,60 [0,41; 6,18]; p=0,5002). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=14,00 [1,51; 130,10]; p=0,0079). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,00 [0,26; 3,92]; p=1,0000). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,37 [0,09; 1,50]; p=0,1624). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0349. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,20 [0,56; 8,69]; p=0,2636). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,67 [1,32; 33,69]; p=0,0184). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,83 [0,22; 3,19]; p=0,7929). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,39 [0,10; 1,49]; p=0,1700). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2* in der Analyse der Subgruppe *Ausmaß der Erkrankung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0092. In der Kategorie *begrenzt* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,50 [1,32; 9,29]; p=0,0110). In der Kategorie *ausgedehnt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,58 [0,22; 1,52]; p=0,2675). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0175. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,42 [0,12; 1,43]; p=0,1664). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,43 [1,09; 5,44]; p=0,0300). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0003. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,06 [1,02; 4,15]; p=0,0439). In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,2* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0175. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,43 [1,09; 5,44]; p=0,0300). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,42 [0,12; 1,43]; p=0,1664). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 38 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität Schwellenwert ≥5,51* in der Analyse der Subgruppe *Body Mass Index zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie *≤1. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,80 [1,14; 20,27]; p=0,0304). In der Kategorie *>1. Quartil und ≤2. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,14 [0,75; 13,16]; p=0,1175). In der Kategorie *>2. Quartil und ≤3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,75 [1,07; 88,87]; p=0,0239). In der Kategorie *>3. Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,51 [0,14; 1,84]; p=0,3068). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtrate UE

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Gesamtrate UE;* Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Gesamtrate UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	46/71 (64,8%)	55/72 (76,4%)	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1260	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1274	-11,70% [-26,40%; 3,10%] p=0,1205
Gesamtrate UE, Subgruppe: Fäkales Calprotectin (mg/kg), Interaktion: p=0,0359					
≤250 mg/kg	7/10 (70,0%)	6/12 (50,0%)	2,33 [0,40; 13,61] p=0,3533	1,40 [0,70; 2,81] p=0,3435	20,00% [-20,10%; 60,10%] p=0,3281
>250 mg/kg	35/57 (61,4%)	46/57 (80,7%)	0,38 [0,16; 0,89] p=0,0237	0,76 [0,60; 0,97] p=0,0268	-19,30% [-35,60%; -3,00%] p=0,0201

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* in der Analyse der Subgruppe *Fäkales Calprotectin (mg/kg)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0359. In der Kategorie *≤250 mg/kg* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,33 [0,40; 13,61]; p=0,3533). In der Kategorie *>250 mg/kg* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,38 [0,16; 0,89]; p=0,0237). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Gesamtrate UE SOC/PT

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt PT Kolitis Ulcerosa *Gesamtrate UE;* Studie VEGA, Woche 50

	Guselkumab	Golimumab	Guselkumab vs. Golimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
PT Kolitis Ulcerosa Gesamtrate UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/71 (5,6%)	17/72 (23,6%)	0,18 [0,05; 0,59] p=0,0021	0,24 [0,09; 0,66] p=0,0060	-18,00% [-29,00%; -7,00%] p=0,0013
PT Kolitis Ulcerosa Gesamtrate UE, Subgruppe: Fäkales Calprotectin (mg/kg), Interaktion: p=0,0335					
≤250 mg/kg	2/10 (20,0%)	1/12 (8,3%)	2,75 [0,21; 35,84] p=0,4379	2,40 [0,25; 22,75] p=0,4455	11,70% [-17,60%; 41,00%] p=0,4353
>250 mg/kg	2/57 (3,5%)	15/57 (26,3%)	0,10 [0,02; 0,47] p=0,0007	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0057	-22,80% [-35,20%; -10,40%] p=0,0003

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risko; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Quelle: (8)

Zu Woche 50 der Studie VEGA zeigen sich für den Endpunkt *PT Kolitis ulcerosa (Gesamtrate UE)* in der Analyse der Subgruppe *Fäkales Kalprotektin (mg/kg)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie ≤ *250 mg/kg* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,75 [0,21; 35,84]; p=0,4379). In der Kategorie > *250 mg/kg* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,10 [0,02; 0,47]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

VEGA (CNTO1959UCO2002, NCT03662542)
A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis
Studiendokumente
Studienbericht (9)
Studienprotokoll (96), Amendments 1-2 (113, 114), COVID-19 Appendix (122)
Statistischer Analyseplan (95)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen der Studie VEGA (8)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03662542 (109)
EU-CTR EudraCT 2018-001510-15 (110)
CTIS: 2023-504743-13 (111)
Publikationen
Feagan et al. 2023 (108)

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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

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 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-111: 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 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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.

4.3.2.3.3.3 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.

Teilpopulation A

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Phase-IIa-Studie VEGA. Bei der Studie VEGA handelt es sich um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zVT der Evidenzstufe 1b. Mit der Studie VEGA liegt erstmals eine direktvergleichende RCT in der Indikation Colitis ulcerosa für die Nutzenbewertung vor. Die Ergebnisse der Studie VEGA liefern somit insgesamt einen wichtigen Beitrag zur Verfügbarkeit von vergleichender Evidenz und der evidenzbasierten Therapieentscheidung in der Indikation CU.

Für die Studie VEGA liegen die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 38 und die Ergebnisse für die Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 50 vor, womit die für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllt ist. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie VEGA werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie setzen hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (auf Basis des Mayo Scores) sowie Vor- und Begleittherapien einen engen Rahmen auf Basis allgemein anerkannter und für Studien im Anwendungsgebiet üblicher Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben (35). Somit ist insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie VEGA im deutschen Versorgungskontext die Zielpopulation adäquat erfassen und die Ergebnisse übertragbar sind.

Insgesamt lassen sich keine Einschränkungen identifizieren, die die Aussagekraft der nutzenbewertungsrelevanten Evidenz schmälern. Die Aussagekraft der Studie VEGA zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben gegenüber der zVT, ist in der Gesamtschau als hoch anzusehen.

Teilpopulation B

Für die Teilpopulation B (erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) wurde keine direktvergleichende Studie gegen die zVT identifiziert. In Abschnitt 4.4.2 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab in der Teilpopulation B zusammenfassend anhand der Zulassungsstudie QUASAR beschrieben. Da diese nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht, wird für die Teilpopulation B kein Zusatznutzen abgeleitet und ihre Aussagekraft nicht beurteilt.

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.

Teilpopulation A

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab in der Teilpopulation A (erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und aktiv-(Golimumab) kontrollierten Studie VEGA. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien und in der Gesamtschau diskutiert.

Tabelle 4-117 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zu Woche 38 (Wirksamkeitsendpunkte) und Woche 50 (Sicherheit und Verträglichkeit). Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

Tabelle 4-117: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 38
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität
UE, die zum Tod führten 1,4% vs. 0% RR: NA [NA; NA] NA
Morbidität
Mukosaheilung
32,4% vs. 23,6% RR: 1,38 [0,81; 2,33]; p=0,2359
Symptomatische Remission
70,4% vs. 61,1% RR: 1,15 [0,91; 1,46]; p=0,2397
Symptomatische Remission – Rektale Blutung Subscore 0
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337
Symptomatische Remission – Stuhlfrequenz Subscore 0 oder 1
81,7% vs. 66,7% RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20
47,9% vs. 30,6% RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377
PROMIS-29 - Weitere Symptomskalen (einschließlich Schmerzintensität NRS)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert ≥8,07
47,9% vs. 37,5% RR: 1,28 [0,87; 1,88]; p=0,2130
PGIC ≥1 (ein wenig besser / mäßig besser oder viel besser)
88,7% vs. 73,6% RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie VEGA (Guselkumab vs. Golimumab)
PGIC ≥2 (mäßig besser oder viel besser)
78,9% vs. 62,5% RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340
CU-bedingte Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen zu Woche 50
1,4% vs. 1,4% RR: 1,01 [0,06; 16,46]; p=0,9932
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51
67,6% vs. 50,0% RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359
IBDQ (einschließlich Subdomänen)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Verträglichkeit
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zu Woche 50
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Signifikante SOC (Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Signifikante PT
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Colitis ulcerosa Gesamt UE 5,6% vs. 23,6% RR: 0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060
UE von besonderem Interesse (einschließlich C-SSRS)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in jeglichem Schweregrad
Abkürzungen: CU: Colitis ulcerosa; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; PROMIS-Fatigue-SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus Quelle: (8)

Mortalität

Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie VEGA verstarb ein Studienteilnehmer im Guselkumab-Arm an COVID-19. Das Ereignis trat 56 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auf und ereignete sich während einer Hospitalisierung für ein davon unabhängiges SUE (Gastrointestinale Hämorrhagie). Beide Ereignisse (Gastrointestinale Hämorrhagie und COVID-19) wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft (9).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten Mukosaheilung, Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten Rektale Blutungen und Stuhlfrequenz), den Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS), dem PGIC sowie den CU-bedingten Hospitalisierungen abgeleitet.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Symptomatische Remission (einschließlich Subkomponenten Rektale Blutungen (0) und Stuhlfrequenz (0 oder 1)) und Mukosaheilung

Der Endpunkt Stuhlfrequenz ist operationalisiert als ein SF-Score von 0 oder 1 zu Woche 38, ohne, dass im Vergleich zu Baseline eine Verschlechterung vorliegt. Für den Endpunkt Stuhlfrequenz zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,23 [1,01; 1,49]; p=0,0434). Ein SF-Score von 0 oder 1 übersetzt sich konkret in eine normale oder leicht erhöhte (1-2 mehr als normal) Anzahl an täglichen Stuhlgängen, wobei der höchstmögliche SF-Score von 3 definiert ist, als 5 oder mehr Stuhlgänge als normal. Zu Baseline lag bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie VEGA ein SF-Score von 3 vor und weitere rund 40% der Studienteilnehmer hatten zu Baseline einen SF-Score von 2. Somit lag bei einem Großteil der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie eine schwere bis schwerwiegende Symptomatik vor. Unter Guselkumab hatten 81,7% der Studienteilnehmer zu Woche 38 einen SF-Score von 0 oder 1 und erreichten damit eine vollständige bzw. weitgehende Reduktion des Symptoms, verglichen mit 66,7% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Der Endpunkt Rektale Blutungen ist operationalisiert als ein RB-Score von 0 zu Woche 38. Für den Endpunkt Rektale Blutungen zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0337). Ein RB-Score von 0 bedeutet konkret, dass kein Blut im Stuhl sichtbar ist, wobei der höchstmögliche RB-Score von 3 definiert ist, als Stühle, die ausschließlich aus Blut bestehen und bei einem Score von 2 meistens offensichtliches Blut in den Stühlen sichtbar ist. Zu Baseline lag bei rund 65,7% der Studienteilnehmer im Guselkumab- und Golimumab-Arm der Studie VEGA ein RB-Score von 2 oder 3 vor. Somit lag bei einem Großteil der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie eine schwere bis schwerwiegende Symptomatik vor.

Unter Guselkumab hatten 78,9% der Studienteilnehmer zu Woche 38 einen RB-Score von 0 und erreichten damit eine vollständige Reduktion des Symptoms, verglichen mit 62,5% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Für die Symptomatische Remission, operationalisiert als Anteil der Studienteilnehmer, die zu Woche 38 sowohl einen SF Score von 0 oder 1 (ohne Verschlechterung der SF gegenüber der Erhebung zu Baseline) und einen RB-Score von 0 erreichen, liegt ein numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab vor. Unter Guselkumab erreichten 70,4% der Studienteilnehmer zu Woche 38 eine Symptomatische Remission und damit eine vollständige bzw. weitgehende Symptomfreiheit, verglichen mit 61,1% der Studienteilnehmer unter Golimumab. Die Ergebnisse werden gestützt durch einen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab im Endpunkt Mukosaheilung (32,4% vs. 23,6%)

PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20

Für den Endpunkt PROMIS-29 - Schlafstörungen, operationalisiert als eine Verbesserung des T-Scores um ≥6,20, zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,56 [1,03; 2,39]; p=0,0377); unter Guselkumab erreichten 47,9% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 30,6% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Schlafstörungen werden in verschiedenen Untersuchungen von mehr als der Hälfte der CU-Patienten berichtet und sind ein häufig auftretendes Symptom der CU (10, 12, 13). In den Patienteninterviews, die von Dubinsky et al. (10) durchgeführt wurden, traten entsprechende Beschwerden insbesondere während aktiver Krankheitsschübe auf. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Kappelman et al., die anhand einer Kohorte von über 3394 CU-Patienten einen signifikanten Unterschied in der PROMIS-29 Schlafstörungen Skala zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Patienten in Remission gezeigt haben (14). Der signifikante Vorteil der Therapie mit Guselkumab in der PROMIS-29 Skala „Schlafstörungen“ gegenüber Golimumab ist somit Ausdruck einer patientenrelevanten Reduktion der Krankheitsaktivität der CU.

Die weiteren Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 sowie der PROMIS Fatigue SF-7a zeigen konsistent numerische Vorteile für Guselkumab.

PGIC (Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten)

Der PGIC oder die *Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten* ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommene Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer CU-Erkrankung auf einer 7-Punkte Skala (von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter") im Vergleich zu Baseline bewertet werden kann.

Für den Endpunkt *PGIC* liegen Auswertungen mit 2 verschiedenen präspezifizierten MCIDs zu Woche 38 vor. Für die Verbesserung um ≥1 (entspricht den Antwortkategorien ein wenig besser/mäßig besser oder viel besser) zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,21 [1,03; 1,42]; p=0,0234); unter Guselkumab erreichten 88,7% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 73,6% der Studienteilnehmer unter Golimumab. Für die Verbesserung um ≥2 (entspricht den Antwortkategorien mäßig besser oder viel besser) zeigt sich zu Woche 38 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,26 [1,02; 1,57]; p=0,0340); unter Guselkumab erreichten 78,9% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 62,5% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Zusammenfassung Morbidität

Durchfälle, schmerzhafter Stuhldrang und blutiger Stuhl, die bis zur Inkontinenz führen können, gehören zu den typischen Symptomen der CU (15). Die Symptome der CU stellen dabei eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und haben weitreichende Einschränkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (11, 16). Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass Guselkumab signifikant häufiger zu vollständigen bzw. weitgehenden Symptomfreiheit und einem Rückgang der Krankheitsaktivität führt als der Komparator Golimumab. Die Vorteile zeigen sich dabei konsistent in den Endpunkten Stuhlfrequenz, Rektale Blutungen sowie Schlafstörungen (über den PROMIS-29) und dem PGIC, der die Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten abbildet und die Ergebnisse somit insgesamt plausibilisiert. Alle weiteren Endpunkte der Morbidität zeigen konsistent einen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Insbesondere vor dem Hintergrund der zuvor dargelegten Schwere der CU-bedingten Symptomatik zu Beginn der Studie VEGA sind die signifikanten Vorteile von Guselkumab gegenüber Golimumab in den Symptom-spezifischen Endpunkten sowie der Gesamteinschätzung der Veränderung der Erkrankungsschwere durch den Patienten als beträchtlich zu bewerten. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der RCT VEGA daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß den PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem IBDQ (einschließlich Subdomänen) abgeleitet. Für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich konsistent ein mindestens numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51

Für den Endpunkt PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten, operationalisiert als eine Verbesserung des T-Scores um ≥5,51, zeigt sich zu Woche 38 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0359); unter Guselkumab erreichten 67,6% eine relevante Verbesserung, verglichen mit 50,0% der Studienteilnehmer unter Golimumab.

Die PROMIS-29 Skala Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten adressiert verschiedene Aspekte der sozialen und gesellschaftlichen Teilhabe und sozialen Rollen, wie die Fähigkeit Freizeitaktivitäten, Aktivitäten mit der Familie und Freunden auszuüben und der Arbeit, einschließlich Tätigkeiten zu Hause nachzugehen. Einschränkungen in diesen Bereichen aufgrund der belastenden und schwerwiegenden Symptomatik der CU werden häufig von CU-Patienten berichtet (10, 12-14). Der signifikante Vorteil der Therapie mit Guselkumab in der PROMIS-29 Skala „Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten“ gegenüber Golimumab zeigt, dass sich die signifikanten Vorteile in der Morbidität auch in einer signifikanten und patientenrelevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln.

Die weiteren Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des PROMIS-29, zeigen konsistent numerische Vorteile für Guselkumab.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptome der chronisch wiederkehrenden und unvorhersehbar schwankenden Entzündungsschübe können das physische und psychosoziale Wohlergehen von CU-Patienten maßgeblich negativ beeinflussen (11, 16). Neben den physischen Beschwerden beeinflusst die CU auch die soziale Teilhabe, zwischenmenschliche Beziehungen sowie tägliche Aktivitäten enorm(17). Die Ergebnisse der Studie VEGA zeigen, dass die Therapie mit Guselkumab die *Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* im Vergleich zum Komparator Golimumab signifikant verbessert. Alle weiteren Endpunkte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen dabei ebenfalls konsistent einen teilweise deutlichen numerischen Vorteil von Guselkumab gegenüber Golimumab. Dies trifft insbesondere auf den krankheitsspezifischen IBDQ-Gesamtscore zu. Auf dieser Basis ergibt sich für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Sicherheit

Für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit werden die Ergebnisse der Studie VEGA zu Woche 50 herangezogen. Dies entspricht dem Ende des Sicherheits-Follow-ups, der bis 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation (Woche 34) durchgeführt wurde. Es werden sowohl die Gesamtraten mit als auch ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse sowie die Auswertungen der SOC und PT und der UE von besonderem Interesse betrachtet.

In den Gesamtraten der Sicherheit und Verträglichkeit (*Gesamtrate der UE, Schwere UE, Schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab. Dies trifft ebenfalls auf die Auswertungen ohne die Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu. Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UE in der Studie VEGA hatte einen niedrigen Schweregrad. Auch aus den Auswertungen der UE von besonderem Interesse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Auswertungen der SOC/PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab gegenüber Golimumab im PT Colitis ulcerosa (RR: 0,24 [0,09; 0,66]; p=0,0060). Unter Guselkumab trat das Ereignis bei 5,6% der Studienteilnehmer auf, verglichen mit 23,6% unter Golimumab. Das Ergebnis spiegelt die signifikanten, patientenrelevanten Vorteile von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab, insbesondere in der Morbidität, wider.

Zusammenfassend zeigen sich in den Gesamtraten und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab. Der signifikante Vorteil im PT Colitis ulcerosa ist Ausdruck der signifikant besseren Wirksamkeit von Guselkumab zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren CU im Vergleich zu Golimumab in der Teilpopulation A. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet wurde außerdem umfassend im Rahmen des Zulassungsprozesses im QUASAR-Studienprogramm untersucht und ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis (18)

Subgruppenanalysen

Für die Studie VEGA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt.

In der Subgruppe CRP-Wert (≤3 mg/L, >3 mg/L) zeigt sich eine signifikante Interaktion bei mehreren Wirksamkeitsendpunkten. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist der CRP-Wert ein unspezifischer Entzündungsmarker, der bei CU neben zahlreichen weiteren Laborparametern, klinischen Befunden und bildgebenden Verfahren bei der (Erst-)Diagnostik und in der Verlaufskontrolle zur Anwendung kommt (15). Gemäß Leitlinie korreliert der CRP-Wert mit der Ausdehnung der Erkrankung und auch mit der klinischen Aktivität (15). Zudem kann der CRP-Wert bei CRP-positiven Patienten auch Rückschlüsse auf die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität geben (15). Somit dient der CRP-Wert vor allem als ein Marker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, wobei er in der Regel in Verbindung mit weiteren labordiagnostischen, klinischen und bildgebenden Parametern genutzt wird.

Zur Beurteilung der Relevanz der beobachteten Interaktion werden daher die Subgruppen Fäkales Calprotectin (≤250 mg/kg, >250 mg/kg) als weiterer unspezifischer Entzündungsmarker, das Ausmaß bzw. die Ausdehnung der Erkrankung (begrenzt, ausgedehnt), die Schwere der CU (moderate Aktivität (6≤ Mayo Score ≤10), schwere Aktivität (Mayo Score >10)) sowie die Schwere der endoskopischen Erkrankung (moderat: Mayo Endoskopie Score=2, schwer: Mayo Endoskopie Score=3) bzgl. der Ergebnisse der Interaktionstests und der Effektrichtung in den Subgruppenkategorien verglichen. Für diese weiteren mit der Krankheitsaktivität in

Verbindung stehenden Subgruppen lässt sich kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Krankheitsaktivität und der Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Golimumab beobachten. Aus diesem Grund und vor dem Hintergrund, dass es sich beim CRP-Wert um einen unspezifischen Entzündungsmarker handelt, der kein Stratifizierungsfaktor in der Studie VEGA war, wird die beobachtete Interaktion als ein falsch-positives Ergebnis eingeordnet.

Ansonsten ist über alle Endpunkte betrachtet kein Muster der Interaktionen bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Mit der randomisierten, doppelblinden Studie VEGA liegt erstmals eine direktvergleichende Studie in der Indikation Colitis ulcerosa für die Nutzenbewertung vor. Guselkumab zeigt im direkten Vergleich gegen den TNF-alpha Inhibitor Golimumab konsistent positive Ergebnisse in den Endpunkten der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten *Stuhlfrequenz*, *Rektale Blutungen* sowie *Schlafstörungen*, der Gesamteinschätzung der Veränderung der Schwere der CU-Erkrankung durch den Patienten (*PGIC*) und *Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten*. Ergänzt wird dies durch den statistisch signifikanten Vorteil von Guselkumab in der PT Colitis ulcerosa. Es liegen somit signifikante und patientenrelevante Vorteile in allen relevanten Nutzenkategorien vor, was insgesamt den Einsatz von Guselkumab bei CU-Patienten, die erstmals ein Biologikum erhalten, stützt. Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in der Studie VEGA selten aufgetreten und es zeigen sich keine Nachteile im Vergleich zu Golimumab. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis. Guselkumab adressiert somit den Bedarf nach gut wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU. Aus der hohen Ergebnissicherheit der Studie VEGA, der Konsistenz der Ergebnisse, die eine spürbare Linderung der Erkrankung dokumentieren, ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab in der gesamten Teilpopulation A.

Teilpopulation B

Für die Teilpopulation B werden keine direktvergleichenden Studien zur zVT identifiziert. Im Folgenden werden daher zusammenfassend die Ergebnisse der Zulassungsstudie zusammengefasst. Es wird daraus kein Zusatznutzen abgleitet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wurde im Rahmen des Zulassungsstudienprogramms QUASAR untersucht. Das Studienprogramm setzt sich zusammen aus 2 Induktionsstudien, QUASAR IS-1 (Phase IIb) (123) und QUASAR IS-II (Phase III) (124), und der QUASAR Erhaltungsstudie (Phase III) (124). Das Studienprogramm folgt in seinem Design den Empfehlungen der Zulassungsbehörden (35, 40) und ist als *randomized-withdrawal*-Studie konzipiert. Das Studienprogramm schließt erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU ein, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder eine fortschrittliche Therapie (Biologika oder JAK-Inhibitoren) unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit aufweisen. In der Phase-IIb-Studie QUASAR IS-1 wurden die Patienten auf Guselkumab 200 mg i.v. (n=101), Guselkumab 400 mg i.v. (n=107) oder Placebo (n=105) zu Woche 0, 4 und 8 randomisiert (1:1:1) (123).

In der Phase-III-Studie QUASAR IS-2 wurden die Patienten im Verhältnis 3:2 auf Guselkumab 200 mg i.v. (n=421) oder Placebo (n=280) zu Woche 0, 4 und 8 randomisiert. Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf Guselkumab zeigten, wurden re-randomisiert und bis Woche 44 der Erhaltungsstudie weiter behandelt (124). Die Re-Randomiserung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf Guselkumab 200 mg q4w s.c. (n=190), Guselkumab 100 mg q8w s.c. (n=188) oder Placebo (n=190). Im Guselkumab 100 mg q8w-Arm, der die Standarddosierung gemäß Fachinformation abbildet, hatten 41% der Patienten in der QUASAR Erhaltungsstudie ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf eine fortschrittliche Therapie, im Placebo-Arm waren es 39%. Davon hatte der überwiegende Anteil (91% bzw. 87%) ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf mindestens einen TNF-alpha Antagonisten, gefolgt von Vedolizumab. Lediglich 1% hatte zuvor ausschließlich ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Tofacitinib gezeigt. Diese Patienten bilden somit im Wesentlichen die Teilpopulation B ab. Zu Woche 44 der QUASAR Maintenance Studie zeigen sich für die Teilpopulation B statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Guselkumab gegenüber Placebo in den Endpunkten Klinische Remission (über den mMayo Score), Kortikosteroid-freie Klinische Remission der Endoskopischen Normalisierung sowie der IBDQ Remission und dem Fatigue Ansprechen (über den PROMIS Fatigue SF-7a) (u. a.). Das Sicherheitsprofil war insgesamt positiv und konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab in den Indikationen Psoriasis und Psoriasis Arthritis (124). Zusammenfassend stellt Guselkumab auch für Patienten, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben eine wirksame und gut verträgliche zusätzliche Behandlungsoption dar und adressiert somit den Bedarf nach weiteren Therapieoptionen in der Indikation.

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 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Teilanwendungsgebiet B	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]*. 2025.

2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tremfya® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: 05/2025]*. 2025.

3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Tremfya® 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 05/2025]*. 2025.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-069*. 2020.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)*. 2025 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7070/2025-02-20_AM-RL-XII_Risankizumab_D-1090_BAnz.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. 2025 [abgerufen am: 20.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf.

7. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol (Amendment 3): A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (QUASAR)*. 2022.

8. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie VEGA*. 2025.

9. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With*

Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA). 2022.

10. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, Naegeli AN, Potts-Bleakman A, Arora V, et al. *Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis: development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults*. J Patient Rep Outcomes. 2022;6(1):31.

11. Dubinsky MC, Watanabe K, Molander P, Peyrin-Biroulet L, Rubin M, Melmed GY, et al. *Ulcerative Colitis Narrative Global Survey Findings: The Impact of Living With Ulcerative Colitis-Patients' and Physicians' View*. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(11):1747-1755.

12. Nag A, Romero B. *Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn's disease in adults with moderate-to-severe disease*. Health Qual Life Outcomes. 2022;20(1):75.

13. Teich N, Schulze H, Knop J, Obermeier M, Stallmach A. *Novel Approaches Identifying Relevant Patient-Reported Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases-LISTEN 1*. Crohns Colitis 360. 2021;3(3):otab050.

14. Kappelman MD, Long MD, Martin C, DeWalt DA, Kinneer PM, Chen W, et al. *Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):1315-1323 e1312.

15. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2)*. Z Gastroenterol. 2024;62(5):769-858.

16. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. *The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020*. J Crohns Colitis. 2021;15(9):1573-1587.

17. Sands BE, Panés J, Feagan BG, Zhang H, Vetter ML, Mathias SD, et al. *Qualitative and Psychometric Evaluation of 29-Item Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® to Assess General Health-Related Quality of Life in Patients With Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease*. Value in Health. 2024;27(9):1225-1234.

18. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *EPAR Tremfya (Guselkumab). Reference Number: EMA/141250/2025*. 2025 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-004271-x-0043-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt)*. 2024 [abgerufen am: 08.05.2025].

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_BAnz.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt)*. 2024 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_TrG.pdf.

21. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. *Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 Cochrane*. 2024 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04.

22. Wong SS, 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.

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):1570-1583.

24. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment*. J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17.

25. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-1338.

26. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. *Ulcerative colitis*. Lancet. 2017;389(10080):1756-1770.

27. Truelove SC, Witts LJ. *Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial*. Br Med J. 1955;2(4947):1041-1048.

28. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. *Variation between Observers in Describing Mucosal Appearances in Proctocolitis*. Br Med J. 1964;1(5375):89-92.

29. Pabla BS, Schwartz DA. *Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis*. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):671-688.

30. Sandborn WJ, Sands BE, Uddin S, Qasim Khan RM, Sagar Mukherjee R. *Clinical Trial Design in Ulcerative Colitis: Interpreting Evolving Endpoints Based on Post Hoc Analyses of the Vedolizumab Phase 3 Trials GEMINI 1 and VISIBLE 1*. Crohns Colitis 360. 2024;6(1):otad076.

31. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. *AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease*. Gastroenterology. 2021;160(7):2496-2508.

32. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. *ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults*. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.

33. 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):273-284.

34. 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)*. 2025 [abgerufen am: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

35. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1. Stand: 28.06.2018*. 2018 [abgerufen am: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.

36. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. *ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications*. J Crohns Colitis. 2019;13(2):144-164.

37. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*. Gastrointest Endosc. 2004;60(4):505-512.

38. Khanna R, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou GY, et al. *Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):Cd010642.

39. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. *A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis*. Gastroenterology. 2007;132(2):763-786.

40. Food and Drug Administration (FDA). *Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. Stand: 04/2022*. 2022 [abgerufen am: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/158016/download.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1532 Risankizumab (Morbus Crohn) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.03.2023*. 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6325/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-892.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)* 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)*. 2023 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10082/2023-12-21_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_TrG.pdf.

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

45. 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):287-296.

46. 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):804-810.

47. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, et al. *Quality of life in patients with inflammatory bowel disease*. J Clin Gastroenterol. 1988;10(3):306-310.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1562 Risankizumab (Morbus Crohn) Addendum zum Projekt A22-133. Stand: 26.05.2023.*: 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6460/2023-06-15_Addendum-IQWiG_Risankizumab_D-892.pdf.

49. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. *Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study*. J Crohns Colitis. 2014;8(9):1030-1042.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). Beschluss vom: 15. Juni 2023/ 21. Dezember 2023. Gültig bis: 1. August 2028. In Kraft getreten am: 15. Juni 2023/ 21. Dezember 2023. BAnz AT 14.07.2023 B2/ 29.01.2024 B5.*: 2023 [abgerufen am: 20.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-914/2023-12-21_Geltende-Fassung_Risankizumab_D-892.pdf.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Darvadstrocel. Datum der Veröffentlichung: 3. September 2018*. 2018 [abgerufen am: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2436/2018-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Darvadstrocel_D-366.pdf.

52. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. *The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies*. Inflamm Bowel Dis. 2004;10(3):261-269.

53. HealthMeasures. *PROMIS ADULT PROFILE INSTRUMENTS SCORING MANUAL*. 2025 [abgerufen am: 20.05.2005]. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Adult_Profile_Scoring_Manual_16Sept2024.pdf.

54. Yarlas A, Rubin DT, Panes J, Lindsay JO, Vermeire S, Bayliss M, et al. *Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36(R) Health Survey*. J Crohns Colitis. 2018;12(5):600-609.

55. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. *The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada*. J Can Assoc Gastroenterol. 2019;2(Suppl 1):S1-S5.

56. Armuzzi A, Liguori G. *Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review*. Dig Liver Dis. 2021;53(7):803-808.

57. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. *Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I.* Inflamm Bowel Dis. 2018;24(4):742-751.

58. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. *Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II.* Inflamm Bowel Dis. 2018;24(5):966-976.

59. Naegeli AN, Balkaran BL, Shan M, Hunter TM, Lee LK, Jairath V. *The impact of symptom severity on the humanistic and economic burden of inflammatory bowel disease: a real-world data linkage study*. Curr Med Res Opin. 2022;38(4):541-551.

60. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. *Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients*. J Crohns Colitis. 2017;11(2):165-174.

61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1824. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause). Addendum zum Projekt A24-15 (Dossierbewertung). Stand: 12.07.2024.* 2024 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7672/2024-08-01_Addendum-IQWiG_Fezolinetant_D-1035.pdf.

62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1341 Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.04.2022.* 2022 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.

63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1668 Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 27.10.2023.* 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6879/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cipaglucosidase-alfa_D-964.pdf.

64. Rose AJ, Bayliss E, Huang W, Baseman L, Butcher E, García RE, et al. *Evaluating the PROMIS-29 v2.0 for use among older adults with multiple chronic conditions*. Qual Life Res. 2018;27(11):2935-2944.

65. Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podlusky S, et al. *Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(11):1620-1628.

66. Katz P, Pedro S, Michaud K. *Performance of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Fibromyalgia, and Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(9):1312-1321.

67. Alcantara J, Ohm J, Alcantara J. *The use of PROMIS and the RAND VSQ9 in chiropractic patients receiving care with the Webster Technique*. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2016;23:110-116.

68. Lai J-S, Beaumont JL, Jensen SE, Kaiser K, Van Brunt DL, Kao AH, et al. *An evaluation of health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus using PROMIS and Neuro-QoL*. Clinical Rheumatology. 2017;36:555-562.

69. Schnall R, Liu J, Cho H, Hirshfield S, Siegel K, Olender S. *A Health-Related Quality-of-Life Measure for Use in Patients with HIV: A Validation Study*. AIDS Patient Care STDS. 2017;31(2):43-48.

70. IsHak WW, Pan D, Steiner AJ, Feldman E, Mann A, Mirocha J, et al. *Patient-Reported Outcomes of Quality of Life, Functioning, and GI/Psychiatric Symptom Severity in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(5):798-803.

71. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Lewis JD, Mayer L, Kinneer PM, et al. *Development of an internet-based cohort of patients with inflammatory bowel diseases (CCFA Partners): methodology and initial results*. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(11):2099-2106.

72. Janssen Research & Development LLC. *Validation of PROMIS-29 and PROMIS-Fatigue Short Form 7a to Evaluate Treatment Benefit in Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis (Evidence Dossier)*. 2024.

73. Health Measures. *User Manual and Scoring Instructions. Promis Fatigue.*: 2024 [abgerufen am: 24.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_12July2024.pdf.

74. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. *Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):247-259.

75. Cohen BL, Zoega H, Shah SA, Leleiko N, Lidofsky S, Bright R, et al. *Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity*. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(8):811-822.

76. Stroie T, Preda C, Meianu C, Croitoru A, Gheorghe L, Gheorghe C, et al. *Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission: What Should We Look For?* Medicina (Kaunas). 2022;58(4).

77. Varma A, Weinstein J, Seabury J, Rosero S, Wagner E, Zizzi C, et al. *Patient-Reported Impact of Symptoms in Crohn's Disease*. Am J Gastroenterol. 2022;117(12):2033-2045.

78. Hindryckx P, Laukens D, D'Amico F, Danese S. *Unmet Needs in IBD: the Case of Fatigue*. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55(3):368-378.

79. Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Liu Y, Vetter M, Mathias SD, et al. *Qualitative and psychometric evaluation of the PROMIS®-Fatigue SF-7a scale to assess fatigue in patients with moderately to severely active inflammatory bowel disease*. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2023;7(1):115.

80. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie colitis ulcerosa (Version 6.1)–Februar 2023–AWMF-Registriernummer: 021-009.* Zeitschrift für Gastroenterologie. 2023;61(08):1046-1134.

81. Lai J-S, Cella D, Choi S, Junghaenel DU, Christodoulou C, Gershon R, et al. *How Item Banks and Their Application Can Influence Measurement Practice in Rehabilitation*

Medicine: A PROMIS Fatigue Item Bank Example. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2011;92(10, Supplement):S20-S27.

82. Cella D, Lai JS, Jensen SE, Christodoulou C, Junghaenel DU, Reeve BB, et al. *PROMIS Fatigue Item Bank had Clinical Validity across Diverse Chronic Conditions*. J Clin Epidemiol. 2016;73:128-134.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 [abgerufen am: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.

85. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. *Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(3):343-356.e343.

86. Le Berre C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. *Can we change the natural course of inflammatory bowel disease?* Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231163118.

87. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. *Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies*. Dig Dis Sci. 2022;67(6):2451-2461.

88. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. *Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study*. J Res Med Sci. 2017;22:104.

89. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. *Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study*. J Crohns Colitis. 2019;13(2):198-208.

90. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment*. J Crohns Colitis. 2022;16(2):179-189.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren)*. 2020 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.

92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)*. 2021 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf.

93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie)*. 2021 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie)*. 2021 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf.

95. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitiss (VEGA)*. 2021.

96. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2018.

97. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Ehehalt 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.* Z Gastroenterol. 2024;62(8):1229-1318.

98. Torres J, Ellul P, Langhorst J, Mikocka-Walus A, Barreiro-de Acosta M, Basnayake C, et al. *European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Complementary*

Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2019;13(6):673-685e.

99. Zhang C, Byrne G, Lee T, Singer J, Giustini D, Bressler B. *Incidence of Suicide in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Can Assoc Gastroenterol. 2018;1(3):107-114.

100. Xiong Q, Tang F, Li Y, Xie F, Yuan L, Yao C, et al. *Association of inflammatory bowel disease with suicidal ideation, suicide attempts, and suicide: A systematic review and meta-analysis*. J Psychosom Res. 2022;160:110983.

101. The Columbia Lighthouse Project. *The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Supporting Evidence*. 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/CSSRS_Supporting-Evidence_Book_2023-05.pdf.

102. Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al. *Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults*. J Clin Psychiatry. 2016;77(7):e867-873.

103. Mundt JC, Greist JH, Gelenberg AJ, Katzelnick DJ, Jefferson JW, Modell JG. *Feasibility and validation of a computer-automated Columbia-Suicide Severity Rating Scale using interactive voice response technology*. J Psychiatr Res. 2010;44(16):1224-1228.

104. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults*. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-1277.

105. Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al. *Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample*. J Clin Psychiatry. 2015;76(12):1676-1682.

106. Janssen Statistics. *Anticipated Events Safety Monitoring Plan Version.* 2019

107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Stand: 16. Mai 2019.*: 2019 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.

108. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, et al. *Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind,*

controlled, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(4):307-320.

109. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03662542.

110. Janssen Research & Development LLC. *EU Clinical Trial Register: A Phase 2A Randomized, double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis*. 2022 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001510-15/results.

111. Janssen Research & Development LLC. *CTIS: Efficacy and Safety of Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis*. 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504743-13-00.

112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*. 2024 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/.

113. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 1). A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2018.

114. Janssen Research & Development L. *Clinical Protocol (Amendment 2). A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2019.

115. Janssen Biologics B.V. *Fachinformation SIMPONI® 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor / Fertigspritze [Stand: 10/2024]*. 2024.

116. Janssen Biologics B.V. *Fachinformation SIMPONI® 100 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor / Fertigspritze [Stand: 10/2024]*. 2024.

117. Janssen Biotech Inc. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: SIMPONI ® (golimumab) injection, for subcutaneous use [Revised: 04/2025]*. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125289s155,125433s036lbl.pdf.

118. Bokemeyer B. *Real world Wirksamkeit von Golimumab bei der Colitis ulcerosa - eine gepoolte Analyse aus dem prospektiven UMBRELLA-IBD Register in Deutschland*. 2025.

119. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Assessment report - Simponi (Procedure no. EMEA/H/C/000992/II/39)*. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

120. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. QUASAR. Induction Study 2 (Phase 3)*. 2024.

121. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. QUASAR. Induction Study 1 Phase 2b.* 2022.

122. Janssen Research & Development L. *Clinical Protocol (COVID-19 Appendix). A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (VEGA)*. 2020.

123. Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, Bressler B, Germinaro M, Huang KG, et al. *Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study*. Gastroenterology. 2023;165(6):1443-1457.

124. Rubin DT, Allegretti JR, Panes J, Shipitofsky N, Yarandi SS, Huang KG, et al. *Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies*. Lancet. 2025;405(10472):33-49.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname:	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche:	Ovid
Zeitsegment:	1991 bis Datum der Suche
Datum der Suche:	16.04.2025
Suchfilter:	keine

#	Suchterm	Ergebnis
1	Guselkumab.mp.	720
2	Tremfya.mp.	25
3	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	47
4	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	0
5	1350289-85-8.mp.	4
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	728
7	exp Colitis, Ulcerative/	2263
8	(Ulcer* adj1 Colitis).mp.	6940
9	Colitis Gravis.mp.	1
10	Idiopathic Proctocolitis.mp.	2
11	(mucosal adj1 colitis).mp.	5
12	(288lcerative* adj1 (colorectitis or procto colitis or proctocolitis)).mp.	2
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	6945
14	6 and 13	**67**

Datenbankname:	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche:	Ovid
Zeitsegment:	1946 bis Datum der Suche
Datum der Suche:	16.04.2025
Sprache:	Englisch / Deutsch
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 (21)
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (22)

#	Suchterm	Ergebnis
1	Guselkumab.mp.	869
2	Tremfya.mp.	21
3	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	5
4	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	1
5	1350289-85-8.mp.	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	869
7	exp Colitis, Ulcerative/	44374
8	(Ulcer* adj1 Colitis).mp.	65758
9	Colitis Gravis.mp.	8
10	Idiopathic Proctocolitis.mp.	33
11	(mucosal adj1 colitis).mp.	49
12	(ulcerativ* adj1 (colorectitis or procto colitis or proctocolitis)).mp.	59
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	65808
14	6 and 13	56
15	exp randomized controlled trial/	637802
16	controlled clinical trial.pt.	95693
17	randomized.ab.	687180
18	placebo.ab.	257515
19	clinical trials as topic.sh.	204796
20	randomly.ab.	457458

#	Suchterm	Ergebnis
21	trial.ti.	333243
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1675541
23	exp animals/ not humans.sh.	5328140
24	22 not 23	1544793
25	randomized controlled trial.pt.	636028
26	randomized.mp.	1126497
27	placebo*.mp.	280499
28	25 or 26 or 27	1211851
29	14 and 24	17
30	14 and 28	18
31	29 or 30	19
32	limit 31 to (english or german)	**19**

Datenbankname:	Embase
Suchoberfläche:	Ovid
Zeitsegment:	1974 bis Datum der Suche
Datum der Suche:	16.04.2025
Sprache:	Englisch / Deutsch
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (22)

#	Suchterm	Ergebnis
1	exp guselkumab/	3308
2	Guselkumab.mp.	3381
3	Tremfya.mp.	139
4	(CNTO 1959 or CNTO-1959 or CNTO1959).mp.	58
5	(UNII 089658A12D or UNII-089658A12D or UNII089658A12D).mp.	0
6	1350289-85-8.rn.	3247
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3385
8	exp ulcerative colitis/	106114
9	(Ulcer* adj1 Colitis).mp.	117358
10	Colitis Gravis.mp.	4
11	Idiopathic Proctocolitis.mp.	41
12	(mucosal adj1 colitis).mp.	80
13	(ulcerativ* adj1 (colorectitis or procto colitis or proctocolitis)).mp.	71
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	117430
15	7 and 14	316
16	random*.tw.	2194274
17	placebo*.mp.	555568
18	double-blind*.tw.	260915
19	16 or 17 or 18	2482748
20	15 and 19	132
21	20 not Medline.cr.	131
22	limit 21 to (english or german)	**131**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.04.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB OR TREMFYA OR (CNTO 1959) OR CNTO-1959 OR CNTO1959 OR (UNII 089658A12D) OR UNII-089658A12D OR UNII089658A12D OR 1350289-85-8 [*Other Terms*]
Treffer	**97**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.04.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB OR TREMFYA OR (CNTO 1959) OR CNTO-1959 OR CNTO1959 OR (UNII 089658A12D) OR UNII-089658A12D OR UNII089658A12D OR 1350289-85-8 [*SearchTerm*]
Treffer	**45**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	16.04.2025
Suchstrategie	GUSELKUMAB, TREMFYA, CNTO 1959, CNTO-1959, CNTO1959, UNII 089658A12D, UNII-089658A12D, UNII089658A12D, 1350289-85-8 [*SearchTerm*]
Treffer	**21**

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (112).

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.	Referenz	Ausschlussgrund
Nicht zutreffend.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-119: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	97	96	1
EU-CTR	45	44	1
CTIS	21	20	1
Summe	**163**	**160**	**3**

Tabelle 4-120: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03079531	Anne C. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Effect of Secukinumab in Moderate to Severe Papulopustular Rosacea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03079531	Population
2	NCT05696106	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2023 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Risk of Incident IMID in Patients Treated With Biologics and Immunosuppressive Drugs for a Single IMID. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05696106	Endpunkte
3	NCT06055699	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Association Between the Occurrence of a Clinical RElapse and Gut MIcrobiota Modifications: a Cohort Study of Patients With pSOriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055699	Population
4	NCT00925574	Centocor I. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and How the Body Affects a Drug (CNTO 1959) in Healthy Volunteers and in Patients With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00925574	Population
5	NCT04394936	Centre for Human Drug Research N. 2021 Jun 14. ClinicalTrials.gov: An Explorative Psoriasis Biomarker Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394936	Population
6	NCT04261010	Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2023 Sep 18. ClinicalTrials.gov: TNF and IL23 Blocking Agents Gene Expression Ratios in the Psoriatic Arthritis Synovium_(TIGERS) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04261010	Population
7	NCT03573323	Eli Lilly and Company. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573323	Population
8	NCT06089590	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. ClinicalTrials.gov: Ibd CAncer and SeRious Infections in France (I-CARE 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06089590	Population
9	NCT01483599	Janssen Inc.. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01483599	Population
10	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica NV. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796858	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT05049798	Janssen Pharmaceutica NV. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Interleukin-17 (IL-17) Inhibitor Therapies in Participants With Psoriatic Arthritis in Routine Clinical Practice. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05049798	Population
12	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical KK. 2015 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01845987	Population
13	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (What the Drug Does to the Body) of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous (Under the Skin) Administration in Japanese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01484587	Population
14	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536325	Population
15	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Mai 22. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02325219	Population
16	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04397263	Population
17	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02641730	Population
18	NCT04683029	Janssen Pharmaceutical KK. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Systemic Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683029	Population
19	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical KK. . ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343744	Population
20	NCT02155192	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 2. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02155192	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT01645280	Janssen Research & Development L. 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01645280	Population
22	NCT02203032	Janssen Research & Development L. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203032	Population
23	NCT02397382	Janssen Research & Development L. 2017 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Guselkumab (CNTO 1959) on CYP 450 Enzyme Activities After Subcutaneous Administration in Participants With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02397382	Population
24	NCT01866007	Janssen Research & Development L. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) When Delivered by 2 Different Devices and as 2 Formulations in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01866007	Population
25	NCT03162796	Janssen Research & Development L. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti -Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03162796	Population
26	NCT02207244	Janssen Research & Development L. 2021 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02207244	Population
27	NCT02207231	Janssen Research & Development L. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02207231	Population
28	NCT04617691	Janssen Research & Development L. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous Formulation of Guselkumab Using Prefilled Syringes and Final Vialed Product in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617691	Population
29	NCT05083078	Janssen Research & Development L. 2022 Jul 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Participants With Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083078	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT04633447	Janssen Research & Development L. 2025 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Participants With New-onset or Relapsing Giant Cell Arteritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04633447	Population
31	NCT04704843	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Adult Participants With Celiac Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704843	Population
32	NCT03649971	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649971	Population
33	NCT04147338	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147338	Population
34	NCT02570373	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02570373	Population
35	NCT04948398	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Post-Trial Access for Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948398	Population
36	NCT04030533	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030533	Population
37	NCT03628924	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Guselkumab for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628924	Population
38	NCT02319759	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02319759	Population
39	NCT02905331	Janssen Research & Development L. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02905331	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT05784129	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Participants With Crohn's Disease After Surgical Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05784129	Population
41	NCT05242471	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05242471	Population
42	NCT05083182	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083182	Population
43	NCT05242484	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05242484	Intervention
44	NCT04929210	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naive Participants With Active Psoriatic Arthritis Axial Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04929210	Population
45	NCT04882098	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882098	Population
46	NCT05923073	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923073	Population
47	NCT06260163	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260163	Population
48	NCT05528510	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528510	Vergleichstherapie
49	NCT03466411	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466411	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT04936308	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in Active Psoriatic Arthritis Participants With Inadequate Response/Intolerance to One Prior Anti-TNF Alpha Agent. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04936308	Population
51	NCT05272150	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab in Skin of Color Participants With Moderate-to-severe Plaque and/or Scalp Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05272150	Population
52	NCT06039189	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab Versus Placebo for the Treatment of Low Body Surface Area Moderate Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039189	Population
53	NCT06663332	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension (LTE) Study of Guselkumab in Pediatric Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663332	Population
54	NCT04033445	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04033445	Vergleichstherapie
55	NCT05197049	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab Subcutaneous Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197049	Population
56	NCT03451851	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03451851	Population
57	NCT03158285	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158285	Population
58	NCT04914429	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab (TREMFYA) in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914429	Population
59	NCT05071664	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab and Golimumab Combination Therapy in Participants With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071664	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	NCT04376827	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04376827	Population
61	NCT03090100	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090100	Population
62	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs LLC. 2025 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00508547	Population
63	NCT02951533	Janssen-Cilag G. 2020 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951533	Population
64	NCT03818035	Janssen-Cilag International NV. 2025 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03818035	Population
65	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03998683	Population
66	NCT06408935	Janssen-Cilag Ltd.. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Transmural Healing and Disease-Modifying Effect of Guselkumab in Crohn's Disease Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408935	Population
67	NCT05347095	Janssen-Cilag Ltd.. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05347095	Population
68	NCT05125679	Janssen-Cilag Ltd.. . ClinicalTrials.gov: Effect of Guselkumab on Cardiovascular Risk Surrogate Markers in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05125679	Population
69	NCT04439526	Janssen-Cilag S. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Naive or Bio-experienced Participants With Regional (Facial and Genital) Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439526	Population
70	NCT05535738	John H. 2024 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Using a Contact Dermatitis Model With Biologic Medications to Study Skin Inflammation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535738	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	NCT06399432	Neil K. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Mediterranean Diet vs no Dietary Intervention for Improving Signs and Symptoms of Psoriasis in Patients Treated With Anti-IL-17 or Anti-IL-23 Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06399432	Population
72	NCT05320159	Novartis P. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Treatment Effectiveness Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320159	Population
73	NCT05650060	Novartis P. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Characteristics of Patients Treated With Secukinumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650060	Population
74	NCT06715254	Novartis P. . ClinicalTrials.gov: A Real-world Study of Tuberculosis Incidence in AS, PsA, or PsO Patients Treated With Secukinumab in Brazil. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06715254	Population
75	NCT03553823	Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03553823	Population
76	NCT05004727	NYU LH. . ClinicalTrials.gov: Multi-Center PAMPA Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004727	Population
77	NCT03975153	Oregon Health and Science University. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975153	Population
78	NCT06563323	Oregon Health and Science University. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Adults With Pyoderma Gangrenosum (PG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563323	Population
79	NCT04533737	Pharma LEO. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04533737	Population
80	NCT04340076	Radboud University Medical Center. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04340076	Population
81	NCT04084665	Rockefeller University. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving Guselkumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084665	Population
82	NCT05503875	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Immunoclassification of Psoriasis: a Strategy for Precision Medicine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05503875	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT01848028	Universit+±tsklinikum H. 2025 Jan 27. ClinicalTrials.gov: PsoBest - the German Psoriasis Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	Population
84	NCT06916390	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: GUselkumAb inteRvention and DIet evaluAtioN for Pouchitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06916390	Population
85	NCT04080648	University Hospital G. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Drug Monitoring of Guselkumab in Psoriasis Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04080648	Population
86	NCT06398106	University Hospital G. 2025 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Proactive TDM Versus Standard Use of Biologics in Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06398106	Population
87	NCT05270733	University Hospitals Cleveland Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Development of Predictive Psoriasis Response Endotypes Using Single Cell Transcriptomics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270733	Population
88	NCT04061395	University Medical Center Groningen. 2024 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061395	Population
89	NCT05957120	University Medical Centre Ljubljana. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Subclinical Impairment of Cardiovascular System in Patients With Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957120	Population
90	NCT04736966	University of California SD. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Guselkumab (Anti-IL 23 Monoclonal Antibody) for Alcohol Associated Liver Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736966	Population
91	NCT02103361	University of California SD. 2025 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103361	Population
92	NCT06586281	University of California SD. 2025 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Elucidating Shared Mechanisms Contributing to NAFLD and PsA Disease Severity With Guselkumab Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586281	Population
93	NCT05858632	University of California SF. 2023 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Immune Spatial Features of Guselkumab Cutaneous Response. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858632	Population
94	NCT04645355	University of California SF. . ClinicalTrials.gov: Guselkumab Immunogenetics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04645355	Population
95	NCT05669833	University of Pennsylvania. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Guselkumab vs Golimumab in PsA TNF Inadequate Responder Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05669833	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT06651489	Yale University. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Guselkumab in Treating Hailey Hailey Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651489	Population
EU Clinical Trials Register			
97	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research. 2019 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory, single-center, double-blinded, healthy volunteer controlled study to characterize psoriasis patients and explore novel biomarkers for the treatment response of psoriasis with a mult.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
98	2017-003249-18	Cliniques Univ. 2019 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of the effects of TNF and IL23 blocking agents on Gene Expression pRofiles in the PsA Synovium (TIGERS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003249-18	Population
99	2020-001398-59	Immunotherapeutics OSE. 2020 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of OSE-127 versus placebo in subjects with moderate to severe active ulcerative colitis who have failed or are intole.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001398-59	Intervention
100	2016-002135-15	Janssen-Cilag G. 2016 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (FumadermAr initial/ Fumaderm.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
101	2011-001066-17	Janssen-Cilag International NV. 2012 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
102	2011-001122-18	Janssen-Cilag International NV. 2012 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARAAr) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	2014-000719-15	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15	Population
104	2014-000721-20	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population
105	2014-000720-18	Janssen-Cilag International NV. 2015 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18	Population
106	2014-003697-17	Janssen-Cilag International NV. 2015 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17	Population
107	2016-002022-37	Janssen-Cilag International NV. 2016 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDoseΓ,ó Device in the Treatment of Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
108	2016-002995-29	Janssen-Cilag International NV. 2017 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Population
109	2016-001224-63	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001224-63	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	2016-001163-37	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001163-37	Population
111	2017-003053-42	Janssen-Cilag International NV. 2018 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003053-42	Population
112	2018-001176-38	Janssen-Cilag International NV. 2018 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001176-38	Population
113	2018-001238-16	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
114	2018-003214-41	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthrit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Population
115	2017-002195-13	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
116	2018-003206-58	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	2018-004002-25	Janssen-Cilag International NV. 2019 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004002-25	Vergleichstherapie
118	2018-003155-38	Janssen-Cilag International NV. 2020 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects with Active Lupus Nephritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003155-38	Population
119	2020-000622-26	Janssen-Cilag International NV. 2020 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Participants with New-Onset or Relapsing Giant Cell Arteritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000622-26	Population
120	2021-000482-32	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000482-32	Population
121	2020-004981-20	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004981-20	Population
122	2021-000465-32	Janssen-Cilag International NV. 2021 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naive Participants with Active Psoriat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000465-32	Population
123	2021-002012-31	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab and Golimumab Combination Therapy in Participants with Active Ps..	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002012-31	
124	2020-004061-39	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Interventional, Single-arm, Open-label Study Evaluating the Effect of Guselkumab on Cardiovascular Risk Surrogate Markers in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004061-39	Population
125	2020-006165-11	Janssen-Cilag International NV. 2022 Apr 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately t.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006165-11	Vergleichstherapie
126	2021-000491-10	Janssen-Cilag International NV. 2022 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Fistulizing, Perianal CrohnΓ_Ts Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000491-10	Population
127	2020-005503-40	Janssen-Cilag International NV. 2022 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Subcutaneously Administered Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants Wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005503-40	Population
128	2021-005528-39	Janssen-Cilag International NV. 2023 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active-and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Gusel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005528-39	Intervention
129	2021-003314-39	Janssen-Cilag International NV. 2023 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active-and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Gusel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003314-39	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	2022-002389-33	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Participants with CrohnΓ_Ts Disease After Surgical Resection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002389-33	Population
131	2022-000365-41	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Mode.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000365-41	Vergleichstherapie
132	2021-006282-37	Janssen-Cilag International NV. 2023 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric CrohnΓ_Ts Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006282-37	Population
133	2019-004099-20	LEO PA. 2020 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety comparison of brodalumab versus guselkumab in adult subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and inadequate response to ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004099-20	Population
134	2018-001048-70	Novartis Pharma AG. 2018 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A 16-week randomized, open-label, multicenter study to assess the superiority of secukinumab over guselkumab in the complete treatment of ustekinumab-resistant psoriatic plaques Γ_' ARROW. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population
135	2021-000271-36	Philipps University Marburg. 2021 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Guselkumab in Patients with Oral Lichen Planus - An open label, parallel, randomized, multi-center, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000271-36	Population
136	2019-004230-42	Radboudumc. 2020 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Univ. 2019 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Population
138	2017-002793-39	tsklinikum E. 2018 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker Γ_' ABEPSA_BB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	Population
139	2020-001899-14	tsklinikum E. 2020 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-targ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001899-14	Population
140	2018-002978-52	Universitair Medisch CG. 2019 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
141	2023-503776-25	Aarhus University Hospital. 2023 Jun 19. CTIS: AN INVESTIGATOR-INITIATED, PHASE 4, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, SINGLE-CENTER STUDY INVESTIGATING THE TISSUE-RESIDENT MEMORY T-CELLS AND DISEASE MEMORY IN PSORIASIS SKIN DURING GUSELKUMAB TREATMENT. THE GUSMEM STUDY. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503776-25-00?lang=en	Population
142	2023-504736-18	Janssen - Cilag International. 2018 Jul 26. CTIS: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504736-18-00?lang=en	Population
143	2023-504741-32	Janssen - Cilag International. 2022 Nov 30. CTIS: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active- and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504741-32-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	2023-504718-31	Janssen - Cilag International. 2019 Oct 19. CTIS: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504718-31-00?lang=en	Vergleichstherapie
145	2023-507144-36	Janssen - Cilag International. 2023 Apr 20. CTIS: A Phase 3 Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Subcutaneously Administered Ustekinumab or Guselkumab in Pediatric Participants With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PSUMMIT-Jr). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507144-36-00?lang=en	Population
146	2022-502238-22	Janssen - Cilag International. 2024 May 14. CTIS: A Phase 3 Randomized, Open-label Induction, Double-blind Maintenance, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Guselkumab in Pediatric Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502238-22-00?lang=en	Population
147	2023-503378-19	Janssen - Cilag International. 2018 Aug 23. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants (≥6 To <18 Years of Age). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503378-19-00?lang=en	Population
148	2023-504735-41	Janssen - Cilag International. 2024 Mar 5. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504735-41-00?lang=en	Population
149	2023-504719-34	Janssen - Cilag International. 2023 Feb 21. CTIS: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504719-34-00?lang=en	Vergleichstherapie
150	2023-504740-33	Janssen - Cilag International. 2022 Nov 22. CTIS: A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Fistulizing, Perianal Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504740-33-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	2023-504715-33	Janssen - Cilag International. 2021 Sep 27. CTIS: A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis who had an Inadequate Response and/or Intolerance to One Prior Anti-Tumor Necrosis Factor α Agent. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504715-33-00?lang=en	Population
152	2023-504734-21	Janssen - Cilag International. 2021 Aug 30. CTIS: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhibiting Radiographic Progression in Participants with Active Psoriatic Arthritis.. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504734-21-00?lang=en	Population
153	2023-504040-34	Janssen - Cilag International. N/A. CTIS: A Phase 3b, Open-label, Multicenter Study to Evaluate Transmural Healing and Disease Modifying Effect of Guselkumab in Crohn's Disease Patients. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504040-34-00?lang=en	Population
154	2023-504716-15	Janssen - Cilag International. 2021 Aug 6. CTIS: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Bio-naive Subjects with Active Psoriatic Arthritis Axial Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504716-15-00?lang=en	Population
155	2023-504737-41	Janssen - Cilag International. 2022 Jun 10. CTIS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction Therapy in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504737-41-00?lang=en	Population
156	2023-509560-16	Janssen Cilag International. 2024 Oct 29. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Open-label, Basket, Long-term Extension Study to Evaluate the Safety of Guselkumab in Pediatric Participants with Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, or Juvenile Psoriatic Arthritis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509560-16-00?lang=en	Population
157	2023-508424-34	Janssen Cilag International. 20219 Feb 11. CTIS: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508424-34-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	2023-508251-39	Universitaetsklinikum Erlangen AöR. 2020 Sep 18. CTIS: A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508251-39-00?lang=en	Population
159	2024-512459-19	Universitaetsklinikum Erlangen AöR. 2024 Sep 13. CTIS: Prospective, multicentre, open-label clinical trial on the effect of GUSelkumab on the resolution of ultrasound-proven ENThEsitis in bDMARD-naïve patients with pSoriatic arthriTis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512459-19-00?lang=en	Population
160	2023-509637-39	Universitair Ziekenhuis Gent. 2024 Nov 28. CTIS: Proactive therapeutic drug monitoring versus routine care with the novel biologics in psoriasis: a pragmatic, multicentric, randomised, controlled study (HELIOS). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509637-39-00?lang=en	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *ClinicalTrials.gov: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *Clinical Trials Information System: Last refreshed on*			

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 4-121 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 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-121: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VEGA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung**: Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU). **Primäres Ziel**: Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU durch Bewertung der Ansprechrate in Woche 12. **Sekundäre Ziele**: Kombinationsvergleichsphase: Evaluierung des Effekts einer Kombinationstherapie hinsichtlich der: • endoskopischen Verbesserung • krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ), einschließlich Müdigkeit • Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik Monotherapie Phase: Evaluierung des Effekts einer Kombinationstherapie gefolgt von einer Guselkumab Monotherapie hinsichtlich der: • klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer • endoskopischer Verbesserung • krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich Müdigkeit • Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothese: Die primäre Hypothese lautet, dass die Kombinationstherapie aus Guselkumab und Golimumab den beiden Monotherapien, gemessen am Anteil der Teilnehmer, die ein klinisches Ansprechen in Woche 12 erreichen, überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1) **Stratifizierung der Randomisierung**: Kortikosteroideinsatz bei Studienbeginn**Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmer **Verblindung**: Doppelblind **Studiendesign**: Randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte parallele gruppeninterventionelle proof-of-concept-Studie **Studienorganisation**: Multizentrisch **Studienphase**: IIa
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: **1. Amendment (24.09.2018)** • Rückmeldungen der Gesundheitsbehörde, dass zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen berücksichtigt wurden. Das erste Amendment wurde vor Studienbeginn umgesetzt **2. Amendment (07.03.2019)** • Aktualisierung des Verfahrens zur Isolierung einzelner Zellen, die von allen Teilnehmern bei der Entnahme von Schleimhautbiopsieproben entnommen wurden sowie Gewinnung von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) aus Vollblut
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Frauen oder Männer zwischen 18 und 65 Jahren mit einer bestätigten Diagnose der CU mindestens 3 Monate vor dem Screening • Mittelschwere bis schwere aktive CU mit Baseline in Woche 0: Mayo Score von 6 bis einschließlich 12 und Mayo Endoskopie Subscore ≥2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Studienteilnehmer müssen naiv gegenüber einer vorherigen oder aktuellen Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren sein und mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen: o Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer aktuellen Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-MP oder AZA) ODER o Haben in der Vergangenheit ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-MP oder AZA) gehabt ODER ▪ Ein unzureichendes Ansprechen auf Kortikosteroide ist definiert als ein unzureichendes Ansprechen, wiederkehrende Erkrankung oder ein Rückfall trotz einer Tagesdosis von mind. 0,75 mg/kg oder ≥40 mg Prednison (oder äquivalent, i.v. oder oral) über 2 Wochen; oder einer Tagesdosis von ≥9 mg Budesonid oder einer Tagesdosis von ≥5 mg Beclomethsaon diproprionat über mind. 4 Wochen. ▪ Ein unzureichendes Ansprechen auf 6-MP oder AZA ist definiert als ein unzureichendes Ansprechen, wiederkehrende Erkrankung oder ein Rückfall trotz mind. 3-monatiger Therapie mit 1 mg/kg/Tag 6-MP, 2 mg/kg/Tag AZA bzw. der höchsten verträglichen Dosis bei Leukopenie/erhöhten Leberenzymen/Übelkeit oder der mittels Bluttest ermittelten bestätigt therapeutisch wirksamen Dosis.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Wenn gemäß lokalen Leitlinien eine niedrigere Dosis genutzt wurde, muss dies dokumentiert werden. ▪ Eine Unverträglichkeit ist jeweils definiert als das Auftreten signifikanter UE, die unter Dosisreduktion nicht besser wurden und nach Einschätzung des Prüfarztes den weiteren Einsatz ausgeschlossen haben ODER wenn eine Kontraindikation vorliegt. o Haben eine Kortikosteroidabhängigkeit (erfolgreiches Tapering nicht möglich ohne erneute Krankheitsaktivität) ▪ Eine Kortikosteroidabhängigkeit liegt vor, wenn innerhalb von 3 Monaten nach Therapiestart keine Reduktion der Dosis möglich war, das Absetzen ohne erneuten Schub nicht möglich ist oder innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Kortikosteroidtherapie ein Rückfall der Erkrankung auftritt. • Erfüllung der Kriterien für die Stabilität der Begleitmedikation o 5-ASA: stabile Dosis über mindestens 2 Wochen o Orale Kortikosteroide (außer Budesonid oder Beclomethason diproprionat): Tagesdosis von ≤20 mg Prednison oder äquivalent mit stabiler Dosis über mindestens 2 Wochen o Bei Einnahme von Budesonid oder Beclomethason diproprionat muss die Dosis über mindestens 2 Wochen stabil gewesen sein. o Wenn 5-ASA Präparate oder orale Kortikosteroide kürzlich abgesetzt wurden, muss dies mindestens 2 Wochen her sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die folgenden Therapien müssen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation beendet worden sein: o Immunmodulatoren (6-MP, AZA, MTX) für mindestens 2 Wochen o Vedolizumab für mindestens 18 Wochen o Tofacitinib und andere JAK-Inhibitoren für mindestens 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem was länger ist o Cyclosporin, Mycophenolat mofetil, Tacrolimus oder Sirolimus für mindestens 4 Wochen o 6-Thioguanin für mindestens 4 Wochen o Rektale Kortikosteroide für mindestens 2 Wochen o Rektale 5-ASA Präparate für mindestens 2 Wochen o Parenterale Kortikosteroide für mindestens 2 Wochen o Vollständige parenterale Ernährung oder enterale Ernährung für mindestens 2 Wochen o Antibiotika zur primären Therapie der CU für mindestens 2 Wochen • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortests beim Screening • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose (TB) in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulosetests • Zustimmung, geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu verwenden **Ausschlusskriterien:** • Patienten mit schwerer ausgedehnter Colitis, nachgewiesen durch aktuelle Krankenhausaufenthalte zur Behandlung von CU oder Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Kolektomie binnen 12 Wochen nach Studienbeginn nach Auffassung des Studienarztes • Symptomkomplex bei Screening oder Erstuntersuchung, der mindestens 4 der folgenden Punkte umfasst: o Durchfall mit ≥6 Stuhlgängen/Tag mit makroskopischem Blut im Stuhl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Schwere fokale oder reboundartige abdominelle Empfindlichkeit ○ Anhaltendes Fieber (≥37,5°C) ○ Tachykardie (>100 Schläge/Minute) ○ Anämie (Hämoglobin <8,5 g/dL) • Patienten mit CU, die nur auf das Rektum oder auf <20 cm des Analbereichs ausgedehnt ist • Patienten mit Komplikationen der CU, die einen chirurgischen Eingriff erfordern könnten • das Vorhandensein eines Stomas oder einer Vorgeschichte einer Fistel • Vorhandensein einer symptomatischen Kolon- oder Dünndarmobstruktion • Vorgeschichte einer ausgedehnten Kolonresektion oder Kolonschleimhautdysplasie • Vorhandensein von adenomatösen Kolonpolypen • Polypen bei der Untersuchung, falls diese nicht vor Studienbeginn entfernt wurden, oder adenomatöse Kolonpolypen beim Screening, die nicht entfernt wurden • Diagnose von unbestimmter Colitis, mikroskopischer Colitis, ischämischer Colitis oder Morbus Crohn oder klinische Befunde, die auf Morbus Crohn hindeuten • Erhalt eines therapeutischen Wirkstoffs, der direkt gegen das Interleukin (IL)-12 und/oder IL-23 gerichtet ist, TNF-Antagonisten, Natalizumab (Innerhalb der ersten 12 Monate nach Verabreichung der Intervention), Mittel, die B- oder T-Zellen verringern, Prüfmedikamente, Apherese • Immunmodulatoren müssen mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Intervention abgesetzt werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, LCC. Studienorganisation: multizentrisch, international Ort der Studiendurchführung: Die Studie wurde an 54 Standorten in 9 durchgeführt. Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren Argentinien (3), Australien (3), Brasilien (5), Deutschland (2), Mexico (3), Polen (6), Russland (12), USA (8), Ukraine (12)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer werden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von 3 Behandlungsgruppen zugeteilt: Screening Phase: bis zu 8 Wochen **Gruppe I**: • Kombinationstherapie von Woche 0 bis Woche 12: Guselkumab 200 mg intravenös (i.v.) und Golimumab 200 mg subkutan (s.c.) in Woche 0; Golimumab 100 mg s.c. in Woche 2,6 und 10; Guselkumab 200 mg i.v. in Woche 4 und 8 • Aufrechterhaltung der Guselkumab Therapie von Woche 12 bis 34: Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) **Gruppe II**: • Guselkumab von Woche 0 bis Woche 34: Guselkumab 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 gefolgt von Guselkumab 100 mg s.c. (q8w) **Gruppe III**: • Golimumab von Woche 0 bis Woche 34: Golimumab 200 mg s.c. Injektion in Woche 0, gefolgt von Golimumab 100 mg s.c. in Woche 2 und anschließend Golimumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) **Placebo (zur Aufrechterhaltung der Verblindung)**: • Alle Teilnehmer erhalten entweder eine Guselkumab Infusion oder Placebo in Woche 0, 4 und 8 • Alle Teilnehmer erhalten eine s.c. Injektion Guselkumab oder Placebo in Woche 16, 24 und 32 • Alle Teilnehmer erhalten 2 s.c. Injektionen Golimumab oder Placebo in Woche 0 und eine s.c. Injektion Golimumab oder Placebo in Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 und 34 Patienten, die ihre Zustimmung geben, können an einer optionalen Endoskopie- und Biopsie-Substudie in Woche 4 teilnehmen und unterziehen sich in Woche 4 einer endoskopischen Untersuchung sowie einer Biopsieentnahme.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU • Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen in Woche 12: definiert als Rückgang gegenüber dem Baselinewert im Mayo Score ≥30% und ≥3 Punkten mit Verringerung im Subscore für rektale Blutungen (rectal bleeding subscore, RBS) ≥1 oder RBS von 0 oder 1 Primary Estimands sind festgelegt durch folgende 5 Punkte: • <u>Behandlung in Woche 12</u> Interventionsgruppe: Kombinationstherapie Guselkumab 200 mg i.v. q4w und Golimumab 200 mg zu Woche 0 Kontrollgruppen: Guselkumab Monotherapie: Guselkumab 200 mg i.v. q4w; Golimumab Monotherapie: Golimumab 200 mg s.c. zu Woche 0 und 100 mg s.c. q4w • <u>Population</u> Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, definiert durch einen Mayo Score von 6 bis einschließlich 12 zum Studienbeginn, einschließlich endoskopischem Subscore ≥2 • <u>Variable (Endpunkt)</u> Klinisches Ansprechen in Woche 12. Teilnehmer mit zwischenzeitlichen Ereignissen in Kategorie 1 und 3 vor Woche 12 werden gewertet als „kein klinisches Ansprechen erreicht“ • <u>ICEs (Intercurrent events) und entsprechende Strategien</u> - Stoma oder Kolektomie - Eine durch das Protokoll verbotene Veränderung der CU Komedikation - Abbruch der Intervention aufgrund fehlender Wirksamkeit oder unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verschlimmerung der CU führen - Abbruch der Intervention aufgrund einer Erkrankung des Coronavirus - Abbruch der Intervention aus anderen Gründen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ICEs in den Kategorien 1 bis 3 werden mit der kombinierten Strategie behandelt. ICEs in Kategorie 4 werden mit der hypothetischen Strategie behandelt (als ob die Teilnehmer dieses Ereignis nicht erlebt hätten), und ICEs in Kategorie 5 werden mit der Behandlungsstrategie behandelt. Teilnehmer, die ICEs in den Kategorien 1 bis 3 erleben, werden als nicht erreichte klinische Response in Woche 12 betrachtet. Für Teilnehmer, die ICEs in Kategorie 4 erleben, werden die Daten bei allen Visiten nach dem Ereignis als fehlend betrachtet. Für Teilnehmer, die ICEs in Kategorie 5 erleben, wird der beobachtete klinische Responsetstatus in Woche 12 (falls verfügbar) verwendet. Bei Teilnehmern, die mehrere ICEs erleben, haben ICEs in den Kategorien 1 bis 3 Vorrang vor Ereignissen 4 und 5. • Zusammenfassung auf Populationsebene Der Unterschied im Verhältnis der Studienteilnehmer, die ein klinisches Ansprechen in Woche 12 zwischen der Kombinationstherapie und jeder Monotherapie haben **Sekundäre Zielkriterien:** • Evaluierung des Effekts der Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab hinsichtlich endoskopischer Verbesserung • Evaluierung des Einflusses einer Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab hinsichtlich krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität, einschließlich Müdigkeit • Evaluierung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab mithilfe des Status der molekularen Prädikationssignatur bei Studienbeginn • Evaluierung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik einer Kombinationstherapie von Guselkumab mit Golimumab, einschließlich Veränderungen im C-reaktiven Protein (CRP), fäkalem Calprotectin und anderen pharmakodynamischen Biomarkern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Wesentlicher sekundärer Endpunkt:</u> Klinische Remission in Woche 12, definiert als Mayo Score ≤2 ohne individuellen Subscore <1 **<u>Weitere Endpunkte:</u>** • Klinisches Ansprechen zu Woche 38 • Klinische Remission zu Woche 38 • Klinische Remission o (Zulassungs-Definition: Stuhlgangshäufigkeits- Subscore von 0 oder 1, wobei der Subscore seit Studienbeginn nicht gestiegen ist; ein RBS von 0 und ein endoskopischer Subscore von 0 oder 1, bei der keine Friabilität der Endoskopie vorliegt) in Woche 12 und 38 • Symptomatische Remission (definiert als Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1, wobei der Subscore seit Studienbeginn nicht gestiegen ist; ein RBS von 0) nach Visite bis Woche 38 • Endoskopische Verbesserung (definiert als endoskopischer Subscore von 0 oder 1, bei der keine Friabilität der Endoskopie vorliegt) in Woche 12 und 38 • Endoskopische Normalisierung (definiert als endoskopischer Subscore von 0 ohne Friabilität der Endoskopie) in Woche 2 und 38 • Histologische Remission (definiert als Abwesenheit von neutrophilen Granulozyten in der Schleimhaut; keine Beschädigung der Krypten, keine Erosionen, Geschwüre oder Granulationsgewebe gemäß des Geboes Systems) in Woche 12 und 38 • Histologisch-endoskopische Heilung bzw. Tiefenheilung der Schleimhaut (definiert als Kombination einer histologischen Remission und endoskopischen Heilung) in Woche 2 und 38 • Änderungen gegenüber dem Baselinewert im Mayo Subscore nach Visite bis Woche 38 • Klinische Remission und keine gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden • Endoskopische Verbesserung in Woche 12 und 38, gemessen durch den molekularen Vorhersage-Signatur (MPS)-Status bei Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Klinische Endpunkte</u> • Klinisches Ansprechen in Woche 38 • Klinische Ansprechen in Woche 38 nach Status des klinischen Ansprechens in Woche 12 • Klinische Remission in Woche 38 • Klinische Remission in Woche 38 nach Status der klinischen Remission in Woche 12 • Klinische Remission in Woche 38 nach Status des klinischen Ansprechens in Woche 12 • Veränderung von der Baseline im Mayo-Score (berechnet als Summe der 4 Teilergebnisse [Stuhlfrequenz, rektale Blutung, PGA (*physician global assessment*) und Endoskopie-Befunde]) in Woche 12 und Woche 38 • Veränderung von der Baseline im partiellen Mayo-Score (der Mayo-Score ohne das Endoskopie-Teilergebnis) nach Visite bis Woche 38 • Veränderung von der Baseline im modifizierten Mayo-Score (der Mayo Score ohne das PGA Subscore) in Woche 12 und Woche 38 • Veränderung der Mayo Subscores pro Visite bis Woche 38 • Modifizierte Mayo-Response (definiert als eine Abnahme des modifizierten Mayo-Scores von der Ausgangsbasis um ≥30% und ≥2 Punkte, mit einer Abnahme des RBS ≥1 oder einem RBS von 0 oder 1) in Woche 12 und Woche 38 • Modifizierte Mayo-Response in Woche 38 nach modifiziertem Mayo-Responsestatus in Woche 12 • Symptomatische Remission (definiert als ein Stuhlfrequenz Subscore von 0 oder 1, bei dem das Stuhlfrequenz Subscore nicht von der Baseline abgewichen ist, und ein RBS von 0) pro Visite bis Woche 38 • Endoskopische Verbesserung (definiert als ein Endoskopie Subscore von 0 oder 1 ohne Vorhandensein von Friabilität bei der Endoskopie) in Woche 12 und Woche 38 • Endoskopische Verbesserung in Woche 38 nach endoskopischer Verbesserung in Woche 12 •

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Endoskopische Normalisierung (definiert als ein Endoskopie Subscore von 0 ohne Vorhandensein von Friabilität bei der Endoskopie) in Woche 12 und Woche 38 • Endoskopische Normalisierung in Woche 38 nach endoskopischer Verbesserung in Woche 12 • Klinisches Ansprechen, klinische Remission und endoskopische Verbesserung in Woche 12 und Woche 38 nach MPS-Status zu Beginn • Klinische Remission nach alternativen Definitionen: o Klinische Remission (UNIFI Definition) in Woche 12 und 38 o Klinische Remission (UNIFI definition) in Woche 38 nach Status der klinischen Remission (UNIFI Definition) in Woche 12 o Klinische Remission (Health Autority Definition 1) in Woche 12 und 38 o Klinische Remission (Health Autority Definition 1) in Woche 38 nach Status der klinischen Remission (Health Autority Definition 1) in Woche 12 o Klinische Remission (Health Autority Definition 2) bei Visite in Woche 12 und 38 o Klinische Remission (Health Autority Definition 2) in Woche 38 nach Status der klinischen Remission (Health Autority Definition 2) in Woche 12 • Histologische Heilung (definiert als 0 bis <5% Neutrophile im Epithel und keine Kryptenzerstörung, Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe gemäß dem Geboes-Bewertungssystem [Geboes 2000]) in Woche 12 und Woche 38 • Mukosaheilung (definiert als Kombination aus histologischer Heilung und endoskopischer Verbesserung) in Woche 12 und Woche 38 • Histologische Remission (definiert als Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa [sowohl im Bindegewebe als auch im Epithel], keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe gemäß dem Geboes-Bewertungssystem [Geboes 2000]) in Woche 12 und Woche 38

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Histologisch-endoskopische Mukosaheilung (definiert als Kombination aus histologischer Remission und endoskopischer Verbesserung) in Woche 12 und Woche 38 • Tiefe histologisch-endoskopische Mukosaheilung (definiert als Kombination aus histologischer Remission und endoskopischer Normalisierung) in Woche 12 und 38 • Geboes-Gesamtscore Hohe Aktivität Subscore und Niedrige Aktivität Subscore in Woche 0, Woche 12 und Woche 38 • *Roberts Histologic Index* (RHI) -basierte histologische Remission in Woche 12 und Woche 38 • *Nancy Histologic Index* (NHI)-basierte histologische Remission in Woche 12 und Woche 38 • *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS)-Score in Woche 0, Woche 12 und 38 nach dem Level des Mayo-Endoskopiescores bei dem entsprechenden Visite. Der UCEIS-Score ist ein Index, der eine Gesamtbewertung der endoskopischen Schwere der CU liefert und die Summe der Bewertungspunkte aus 3 Komponenten besteht: 1) Mukosales vaskuläres Muster (1=normal; 2=teilweise Verödung; 3=Verödung); 2) Blutung (1=keine; 2=mukosal; 3=leicht luminal;4= mäßig oder schwer luminal oder 4=luminal mäßig oder schwer); und 3) Ulzeration (1=keine; 2=Erosionen; 3=oberflächliche Ulzeration; 4=tiefe Ulzeration) • Veränderung des UCEIS-Scores von der Baseline in Woche 12 und 38 • UCEIS-Score ≤4 in Woche 12 und Woche 38 • Klinische Remission und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 12 • Klinisches Ansprechen und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 12 • Klinische Remission und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 38 • Klinisches Ansprechen und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 38 • Klinische Remission und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 38 nach Status der klinischen Remission und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 12 • Klinische Response und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 38 nach Status des klinischen Ansprechens und keine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden in Woche 12 • ICEs vor Woche 12 und vor Woche 38 • Fehlender Mayo-Score in Woche 12 nach ursächlichen Gründen für das Fehlen (einschließlich COVID-19-bedingt) und in Woche 38 nach ursächlichen Gründen für das Fehlen (einschließlich COVID-19-bedingt) • Fehlendes Endoskopie-Teilergebnis in Woche 12 nach ursächlichen Gründen für das Fehlen (einschließlich COVID-19-bedingt) und in Woche 38 nach ursächlichen Gründen für das Fehlen (einschließlich COVID-19-bedingt) **Entzündungsmarker (CRP und Fäkales Calprotectin):** • Veränderung des CRP von der Baseline bis zur Visite in Woche 38 • Veränderung des CRP von der Baseline bis zur Visite in Woche 38 bei Teilnehmern mit abnormer CRP-Konzentration (>3 mg/L) zu Beginn • Veränderung der Konzentration von Fäkalem Calprotectin von der Baseline bis zur Visite in Woche 38 • Veränderung der Konzentration von Fäkal-Calprotectin von der Baseline bis zur Visite in Woche 38 bei Teilnehmern mit abnormer Konzentration von Fäkalem Calprotectin (>250 mg/kg) zu Beginn • Normalisierung der CRP-Konzentration (≤3 mg/L) bis zur Visite in Woche 38 bei Teilnehmern mit abnormer CRP-Konzentration zu Beginn • Normalisierung der Konzentration von Fäkalem Calprotectin (≤250 mg/kg) bis zur Visite in Woche 38 bei Teilnehmern mit abnormer Konzentration von Fäkalem Calprotectin zu Beginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität Endpunkte:</u> • Veränderungen gegenüber dem Baselinewert in der Gesamtpunktzahl des *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Visite bis Woche 38 • Eine Verbesserung von >20 Punkten gegenüber dem Baselinewert im IBDQ Score nach Visite in Woche 38 • Veränderung im Baselinewert in den 7 Bereichswerten und eine Schmerzintensitätsskala 29 im *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) nach Visite bis Woche 38 • Eine Verbesserung von ≥5 Punkten gegenüber dem Baselinewert im PROMIS-29 T-Score Wert und Schmerzintensitätsskala nach Visite in Woche 38 • Veränderung im Baselinewert im PROMIS Fatique Short Form 7a nach Visite in Woche 38 • Ermüdungsreaktion (Verbesserung von ≥5 Punkten) basierend auf dem PROMIS Fatique Short Form 7a nach Visite in Woche 38 **<u>Explorative Endpunkte</u>** • Veränderung des Durchschnitts der täglichen Anzahl von Stuhlgängen des *Bristol Stool Form Scale* (BSFS)-Typs 6 und 7 im Vergleich zum Baselinewert nach Visite bis Woche 12 • Veränderung des Durchschnitts der täglichen Anzahl von Stuhlgängen der BSFS-Typen 5, 6 und 7 im Vergleich zum Baselinewert nach Visite bis Woche 12 • Eine ≥2-Punkte-Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl von Stühlen des BSFS-Typs 6 und 7 im Vergleich zum Baselinewert nach Visite bis Woche 12 • Eine ≥2-Punkte-Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl von Stuhlgängen der BSFS-Typen 5, 6 und 7 im Vergleich zum Baselinewert nach Visite bis Woche 12 • Anteil der Teilnehmer in jeder Kategorie der Patient`s Global Impression of Change (PGIC) des Schweregrads der CU nach Visite bis Woche 38

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine ≥1-Punkt-Verbesserung in der PGIC nach Visite bis Woche 38 • Eine ≥2-Punkt-Verbesserung in der PGIC nach Visite bis Woche 38 **Sicherheitsparameter:** • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Testergebnisse des klinischen Labors • Bewertung der Suizidalität mittels *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) **Erhebungsmethoden und Zeitpunkte** **Hinweise:** • Screening bis zu 8 Wochen • Woche 0 gilt als Baseline • Das Screening sollte innerhalb von 8 Wochen vor der Visite in Woche 0 stattfinden. Die Visitestermine basieren auf dem ursprünglichen Randomisierungsdatum des Teilnehmers. Die Visiteszeiträume sind wie folgt: Tag des geplanten Visites ± 4 Tage (also plus oder minus 4 Tage). • Alle Bewertungen müssen vor der Verabreichung der Studienintervention abgeschlossen werden, sofern nicht anders angegeben. *Patient-reported outcome* (PRO)-Bewertungen sollten zuerst abgeschlossen werden. Beim Screening-Visite sollte die *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) als erste Bewertung nach der Unterzeichnung der informierten Einwilligung und vor allen anderen Tests, Verfahren oder anderen Konsultationen durchgeführt werden. Wenn Blutproben gleichzeitig für Sicherheits-, Pharmakokinetik-, Wirksamkeits- und Biomarker-Evaluierungen entnommen werden, erfolgt die Reihenfolge der Blutentnahmen wie folgt: Proben für CRP, Hämatologie und Chemie, Pharmakokinetik/Immunogenität, Serum-Biomarker, Vollblut-DNA (für Teilnehmer, die an der optionalen pharmakogenomischen Unterstudie in Woche 0 teilnehmen) und Vollblut-RNA. • Teilnehmer, die die Studienintervention vor der Visite in Woche 12 abbrechen (aber nicht die Studienteilnahme beenden), sollten die Bewertungen für Woche 12 zum Zeitpunkt des Abbruchs abschließen und einen SicherheitsnachfolgeVisite etwa 16 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach der letzten Verabreichung der Studienintervention durchführen. • Teilnehmer, die ihre Studienteilnahme vor der Visite in Woche 12 beenden, sollten die Bewertungen für Woche 12 zum Zeitpunkt der Beendigung abschließen (was als vorzeitiger BeendigungsVisite dient). **<u>Kombinationstherapie</u>** <u>Screening innerhalb von 8 Wochen</u> Folgende Merkzahlen wurden im Rahmen des Screenings vor Woche 0 erhoben: • Einwilligung der Studienteilnahme; Einwilligung für die optionale pharmakogenomische Studie und Einwilligung für die optionale Endoskopie- und Biopsie-Unterstudie in der vierten Woche. Die Einwilligungen müssen vor der ersten studienbezogenen Aktivität unterzeichnet werden • Überprüfung der medizinischen Vorgeschichteanforderungen • Inklusions-/Ausschlusskriterien (zusätzlich auch in Woche 0) • Demografische Informationen • Vortherapie vor der Studie • Geplante Operation(en)/Verfahren • QuantiFERON®-TB-Test • Hepatitis B-Virus und Hepatitis C Virus-Tests • HIV-Test • Röntgenaufnahme der Brust • Serum-Schwangerschaftstest • Stuhluntersuchung auf Darmpathogene • Schulung zur Anwendung des Mayo-Tagebuchs und des BSFS Tagebuchs (zusätzlich auch in Woche 0) <u>Verabreichung der Studienintervention</u> • Randomisierung in Woche 0 • Verabreichung der Studienintervention in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10 <u>Endoskopie</u> • Die Ergebnisse der Endoskopie werden vom Untersucher (d.h. dem lokalen Endoskopisten) während des Verfahrens bewertet, und ein Video der Endoskopie muss an den zentralen Auswerter übermittelt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei Screening und in Woche 4 und 12: Nur diejenigen Teilnehmer, die einer Teilnahme an der optionalen Teilstudie zustimmen, unterziehen sich einer Endoskopie in der 4. Woche und der Sammlung von Schleimhautbiopsien Mayo Score und Partial Mayo Score • Mayo Score in Woche 0 und 12 • Partial Mayo Score bei Screening und in Woche 2, 4, 6, 8, 10 BSFS • In Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 IBDQ, PROMIS-29 und PROMIS Fatigue Short Form 7a • IBDQ und PROMIS 29 in Woche 0, 6, 12 • PROMIS Fatigue Short Form 7a in Woche 0, 6, 12 PGIC • In Woche 6 und 12 • SicherheitsbewertungenKörperliche Bewertung bei Screening und in Woche 12 • 12-lead ECG bei Screening • TB- Evaluierung/andere Infektionsbewertung und Vitalzeichen bei Screening und in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12Gewicht bei Screening und in Woche 0 und 12Größe bei Screening • Schwangerschaftstest (Urin) in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 (Muss vor Verabreichung jeglicher Studienintervention bei weiblichen Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden) • Überprüfung der Begleittherapien sowie unerwünschte Ereignisse bei Screening und in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Notfälle, Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit CU in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Bewertung der Injektionsstelle in Woche 0, 2, 6, 10, 12 • C-SSRS bei Screening und in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 Klinische Laboruntersuchungen • Hämatologie und Chemie bei Screening und in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 • CRP in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Fäkales Calprotectin in Woche 0, 2, 4, 8, 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetik/Immunogenität • Serumkonzentration von Guselkumab/Golimumab in Woche 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Antikörper gegen Guselkumab/Golimumab in Woche 0, 2, 4, 8, 12 Pharmakodynamik und Biomarker • Biopsie (RNA, Histologie, Einzelzellisolierung) bei Screening und in Woche 4 und 12 • Mukosale Biopsieproben werden von allen Teilnehmern während der Endoskopie zur Analyse der RNA-Expression und histologischen Beurteilung gesammelt. Zusätzliche Biopsieproben zur Einzelzellisolierung werden von einer Teilmenge von bis zu etwa 75 Teilnehmern an ausgewählten Studienzentren gesammelt, die in der Lage sind, das Biopsieentnahmeverfahren für die Einzelzellisolierung durchzuführen. • Die Screening-Biopsieproben für Histologie, RNA-Analysen und Einzelzellisolierung (an ausgewählten Studienzentren) werden von allen Teilnehmern während der Screening-Endoskopie gesammelt, die innerhalb von 2 Wochen nach dem Baseline (W0)-Visite durchgeführt wird. • Serum-Biomarker und Vollblut (RNA) bei Screening und in Woche 2, 4, 12 • Fäkale Biomarker in Woche 0, 2, 4, 12 • Vollblut (DNA) in Woche 0 **Monotherapiephase** Verabreichung der Studienintervention • In Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34 Endoskopie • In Woche 38 und bei vorzeitiger Beendigung der Studie/Studienmedikation • Teilnehmer, die die Studienintervention nach Woche 12 abbrechen oder die Studienteilnahme beenden, sollten die für eine vorgesehenen Verfahren bei frühzeitiger Beendigung der Studie bzw. der Studienmedikation durchlaufen (Early Term).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei ihrer letzten Visite wird jeder Studienteilnehmer eingeladen, eine von einer unabhängigen Ethikkommission genehmigte Erfahrungsumfrage auszufüllen, um seine/ihre Erfahrungen als Ehrenamtlicher in dieser Studie zu teilen. Die Antworten werden von einer externen Stelle gesammelt und anonym an den Sponsor weitergegeben Mayo Score und Partial Mayo Score • Mayo Score in Woche 38 und bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation • Partial Mayo Score bei Screening und in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34 IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a und PGIC • In Woche 24, 38 und bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation Sicherheitsbewertungen • Körperliche Bewertung in Woche 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • TB-Evaluierung/andere Infektionsbewertung sowie Vitalzeichen in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • Gewicht in Woche 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • Schwangerschaftstest (Urin) in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei *Safety Follow-up* • Überprüfung der Begleittherapien sowie unerwünschte Ereignisse in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • Notfälle, Krankenhausaufenthalte und Operationen im Zusammenhang mit CU in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • Bewertung der Injektionsstelle in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38 und bei vorzeitiger Beendigung • C-SSRS in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Klinische Laboruntersuchungen • Hämatologie und Chemie in Woche 14, 16, 18, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 38 und bei vorzeitiger Beendigung • CRP in Woche 16, 24, 32, 38 und bei vorzeitiger Beendigung • Fäkales Calprotectin in Woche 24, 38 und bei vorzeitiger Beendigung Pharmakokinetik/Immunogenität • Serumkonzentration von Guselkumab/Golimumab in Woche 14, 16, 24, 32, 34, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up • Antikörper gegen Guselkumab/Golimumab in Woche 16, 24, 32, 38, bei vorzeitiger Beendigung und bei Safety Follow-up Pharmakodynamik und Biomarker • Biopsie (RNA, Histologie, Einzelzellisolierung) bei Screening und in Woche 38 und bei vorzeitiger Beendigung • Mukosale Biopsieproben werden von allen Teilnehmern während der Endoskopie zur Analyse der RNA-Expression und histologischen Beurteilung gesammelt. Zusätzliche Biopsieproben zur Einzelzellisolierung werden von einer Teilmenge von bis zu etwa 75 Teilnehmern an ausgewählten Studienzentren gesammelt, die in der Lage sind, das Biopsieentnahmeverfahren für die Einzelzellisolierung durchzuführen. • Die Screening-Biopsieproben für Histologie, RNA-Analysen und Einzelzellisolierung (an ausgewählten Studienzentren) werden von allen Teilnehmern während der Screening-Endoskopie gesammelt, die innerhalb von 2 Wochen nach dem Baseline (W0)-Visite durchgeführt wird. • Serum-Biomarker; Vollblut (RNA); Vollblut (PBMC) und Fekale Biomarker in Woche 38 und bei vorzeitiger Beendigung • Bewertung der Suizidalität mittels *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl, von 210 Teilnehmern (70 pro Arm), wird dadurch bestimmt, einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Teilnehmer in Woche 12 zwischen der Kombinationstherapie und beider Monotherapien mittels eines einseitigen Chi^2 Test mit einem Signifikanzlevel von 0,1 bei jedem Vergleich zu ermitteln. Die Studie ist so determiniert, dass die Kombinationstherapie 80% Power hat in beiden Vergleichen zur Monotherapie den primären Endpunkt zu erreichen. Die Annahmen für die Fallzahlberechnung basieren auf Daten des letzten Golimumab Programms, welches durch den Sponsor bei Teilnehmern mit CU durchgeführt wurde, die zuvor nicht mit einer biologischen Therapie behandelt wurden. Der Anteil der Teilnehmer mit klinischem Ansprechen in Woche 12 wird voraussichtlich bei 55% für Golimumab im Vergleich zu den beobachteten 51% in Woche 6 in der Studie C0524T17 (PURSUIT) liegen, da das PURSUIT-Programm darauf hindeutet, dass die Ansprechrate bei weiterer Behandlung leicht steigen könnte. Dies wird auch in der Studie CNTO148UCO2001 (PROgECT) bestätigt. Es wird angenommen, dass die getestete Dosis von Guselkumab dieselbe klinische Ansprechrate wie Golimumab in Woche 12 aufweist. Der Anteil der Teilnehmer mit klinischer Response in Woche 12 wird für die Kombinationstherapie auf 75% geschätzt, basierend auf dem additiven Effekt beider Monotherapien (eine Verbesserung um 20% für jede Monotherapie im Vergleich zur historischen Placebo-Response von 35%).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung:</u> Im April 2020 wird eine Interimsanalyse durchgeführt, um zukünftige klinische Entwicklungsplanungen zu informieren, basierend auf den ersten 126 randomisierten Teilnehmern (das entspricht 60% der geplanten Stichprobengröße), die mindestens eine Verabreichung der Studienintervention (vollständig oder teilweise) erhalten haben und die Bewertungen in Woche 12 abgeschlossen haben oder vor Woche 12 die Studienteilnahme abgebrochen haben. Tragende Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung sind die folgenden:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Initiierung von Medikation/Therapie, die im Studienprotokoll verboten wurde • Kolektomie • Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während der Studie • Rückzug der Zustimmung der Verabreichung der Studienmedikation • Gelegenheitsinfektion • Erfüllung vordefinierter TB Screening Kriterien • Schwere unerwünschte Reaktion, die verbunden ist mit einer Injektion oder Infusion, einschließlich einer Reaktion an der Injektionsstelle, resultierend in einem Bronchospasmus mit pfeifendem Atem oder/und Dyspnoe, die Beatmungsunterstützung erforderte ODER in einer symptomatischen Hypotension mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks resultiert, >40mm Hg oder einem Blutdruck >90/60mm Hg • Reaktion, die zu einer Myalgie/Arthralgie führt mit Fieber und Hautausschlag, auftretend 1 bis 14 Tage nach Injektion der Studienintervention • Schwere Leberfunktionsanomalien • Diagnostizierte Malignität • Kongestives Herzversagen • Diagnostizierte Demyelenisierungsstörung • Lupus-ähnliche Symptome mit Vorhandensein von Antikörpern gegen Doppelstrang- DNA • Der Untersuchungsbeauftragte glaubt, dass es aufgrund von Sicherheitsaspekten das Beste für den Teilnehmer ist, die Teilnahme an der Studie zu beenden Patienten werden aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen: • Lost to follow-up • Rücknahme der Zustimmung • Tod • Entscheidung des Sponsors Bei Ausscheiden eines Studienteilnehmers vor Ende der Studie muss der Grund für das Ausscheiden im *Electronic Case Report Form* (eCRF) und im Quellendokument dokumentiert werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird vor dem Beginn der Studie mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer werden mittels permutierter Blockrandomisierung randomisiert (Randomisierungsverhältnis 1:1:1). **Stratifizierung nach**: • Kortikosteroideinsatz (ja/ nein). Ein IWRS wird verwendet, um die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer Studienbehandlung und Intervention zuzuordnen.
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	**Randomisierung**: Randomisierung zu Woche 0 in eine von 3 Interventionsgruppen (1:1:1 Verhältnis) über das IWRS. Allocation Concealment: • Studienleitern werden die Randomisierungscodes nicht bereitgestellt • Die Verblindung des Studienleiters wird nur in Notfällen aufgehoben. Iin solchem Falle muss der Studienleiter vor Auflösung der Verblindung den Sponsor kontaktieren, um den Notfall zu schildern. Daten und Grund der Aufhebung der Verblindung werden im eCRF dokumentiert. • Die post-baseline Ergebnisse des CRP und fäkalen Calprotectins sind den Studienorten gegenüber verblindet • Auf Anfrage eines Studienzentrums wird die Zuteilung der Studienintervention nach finaler Analyse auf Grundlage der endgültigen Sicherheitsdatenbank, mitgeteilt • Eine limitierte Anzahl an Sponsor-Personal wird gegenüber den Daten der Zwischenanalyse entblindet (dieses Personal wird dokumentiert), ebenso wird eine limitierte Anzahl an Personal in Woche 12 zwecks Datenanalyse entblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Durchführung der Zuteilung: Das IWRS teilt jedem Teilnehmer einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Zuweisung der Behandlung und die passende Studienintervention bestimmt • Um eine Verblindung zu gewährleisten, ist auf dem Behälter mit der Intervention ein Etikett, auf dem der Name der Studie, die Nummer der Intervention und die Referenznummer stehen
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 Randomisierung erfolgt zu Woche 0 mithilfe eines IWRS, welches die Gruppierung zuweist. Die Teilnehmer werden anhand eines computergenerierten Randomisierungsschemas, das vor der Studie vom Sponsor oder unter seiner Aufsicht erstellt wurde, 1 von 3 Interventionsgruppen (im Verhältnis 1:1:1) zufällig zugeteilt. Das IWRS weist einen eindeutigen Behandlungscode zu, der über die Behandlungszuweisung und die Übereinstimmung mit den Studieninterventionskits des Studienteilnehmers entscheidet.
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?	Patienten, Prüfärzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren sind bezüglich der Studienmedikation verblindet. Placebo wird entsprechend dem Einsatz der Studienintervention in den entsprechenden Wochen der Studie verabreicht, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Prüfer erhalten keine Randomisierungscodes. Die Codes werden im IWRS gespeichert, das die Funktionalität bietet, dem Prüfer zu ermöglichen, die Verblindung für einen einzelnen Teilnehmer zu brechen. Daten, die potenziell die Zuordnung der Behandlung aufdecken werden mit besonderer Sorgfalt behandelt, um die Integrität der Verblindung aufrechtzuerhalten und die Möglichkeit von Verzerrungen zu minimieren Die Ergebnisse der nach der Baseline durch das zentrale Labor durchgeführten CRP- und fäkalen Calprotectin-Tests werden für die Studienstandorte verblindet gehalten. Wenn ein Studienstandort diese Daten anfordert, werden sie ihm nach Abschluss der finalen Sicherheitsanalysen bereitgestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Verblindung der Behandlungszuweisung wird für die Studienstandorte, Site-Monitore und Studienteilnehmer bis zum Abschluss der finalen Sicherheits-DBL und der Analysen aufrechterhalten. In dieser Studie erfolgt die vollständige Aufhebung der Verblindung des Sponsors nach dem Datenbankschluss zu Woche 38. Eine geplante Interimsanalyse wird jedoch nach dem Abschluss des Woche 12 Visite oder der Beendigung der Studienteilnahme vor Woche 12 für die ersten 60% der randomisierten Studienteilnehmer durchgeführt. Zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse wird eine begrenzte Anzahl von Sponsor-Personal für nur diese ersten 60% der randomisierten Teilnehmer unverblindet. Nachdem alle 210 randomisierten Teilnehmer entweder den Visite der Woche 12 abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 12 beendet haben, wird die Datenbankschluss zu Woche 12 durchgeführt und die Daten der Studienteilnehmer werden unverblindet und zur Analyse an eine begrenzte Anzahl von Sponsor-Personal (mit Ausnahme der Site-Monitore) freigegeben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Jede Studienintervention und das dazugehörige Placebo sind in ihrem Aussehen identisch. Die Studienintervention wird in Fertigspritzen bereitgestellt (Guselkumab und Golimumab 100 mg/ml, Placebo für beides jeweils als 1 ml Spritze) Das Behältnis der Studienmedikation ist mit einem Etikett versehen, das mit Informationen zum Protokollnamen, der Medikationsnummer und eine Referenznummer beschriftet ist. Die Medikationsnummer wird in die elektronische Fallakte eingetragen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Deskriptive Statistiken (d. h. Mittelwert, Median, Standardabweichung, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum) werden verwendet, um kontinuierliche Variablen zusammenzufassen. Zählungen und Prozentsätze werden verwendet, um kategoriale Variablen zusammenzufassen. Grafische Darstellungen der Daten (z.B. Liniendiagramme) können ebenfalls zur Zusammenfassung der Daten verwendet werden. Analysen, die für kategoriale Daten geeignet sind (z.B. Chi-Quadrat-Tests, Cochran-Mantel-Haenszel-Tests (CMH) oder logistische Regression, falls geeignet), werden verwendet, um die Anteile der Teilnehmer zu vergleichen, die ausgewählte Endpunkte (z.B. klinisches Ansprechen) in den Behandlungsgruppen erreichen. Bei seltenen Ereignissen wird der exakte Fisher-Test für Behandlungsvergleiche verwendet. Kontinuierliche Antwortparameter werden mit einem Mixed-Effect-Model mit wiederholten Messungen verglichen, sofern nichts anderes angegeben ist. Wenn die Normalverteilungsannahme in Frage gestellt wird, kann eine geeignete Transformation vor der Anpassung des *Mixed-effect models for repeated measures* (MMRM-Model) durchgeführt werden. Bei kleinen Stichproben wird der t-Test für Behandlungsvergleiche verwendet. **<u>Analysen für den Primären Estimand (Estimand 1)</u>**: In den Hauptanalysen basierend auf dem primären Estimand (Estimand 1), d.h. den primären Analysen, werden die Teilnehmer, die in der Woche 12 eine fehlende oder unvollständige Mayo-Subskala aufweisen, die den primären Endpunkt bildet, als Nicht-Ansprecher (non-responder imputation) betrachtet. Der Vergleich der Behandlung zwischen der Kombinationstherapie und jeder Monotherapie wird mit einem zweiseitigen CMH-Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der nach Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) stratifiziert ist, zum 0,2 Signifikanzniveau. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds wird durch den Unterschied im Anteil der Teilnehmer, die in der Woche 12 ein klinisches Ansprechen erzielen, zwischen der Kombinationstherapiegruppe und jeder Monotherapiegruppe geschätzt, wobei ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitiges 80% Konfidenzintervall auf der Grundlage der Wald-Statistik berechnet wird. **Supplementary Estimand** Zwei supplementary Estimands (Estimand 2 und Estimand 3) wurden verwendet, um den primary Estimand für den primären Endpunkt (Estimand 1) gemäß Abschnitt 5.3.4. des Studienprotokolls zu unterstützen. **Estimand 2** Im supplementary estimand für den primären Endpunkt (Estimand 2) werden alle ICEs durch die kombinierte Strategie berücksichtigt. Teilnehmer, die vor der Visite in Woche 12 ICEs der Kategorie 1 bis Kategorie 5 haben, werden unabhängig von den beobachteten Daten als nicht erfolgreich im Hinblick auf das klinische Ansprechen in Woche 12 betrachtet. **Estimand 3** In diesem supplementary estimand für den primären Endpunkt (Estimand 3) werden alle ICEs durch die hypothetische Strategie berücksichtigt. Teilnehmer, die vor der Visite in Woche 12 ICEs der Kategorie 1 bis Kategorie 5 haben, werden unabhängig von den beobachteten Daten als mit fehlendem klinischem Ansprechen in Woche 12 betrachtet. **Analyse für den Major Secondary Endpoint (Main Estimand [Estimand 4]):** In der Analyse basierend auf dem Haupt-Estimand (d.h. Hauptanalyse), nach Berücksichtigung der ICEs für den Haupt-Estimand, werden Teilnehmer, bei denen der klinische Remissionsstatus in Woche 12 fehlt, als nicht in klinischer Remission in Woche 12 betrachtet (d.h. Nicht-Ansprecher-Imputation). Der Behandlungsvergleich zwischen der Kombinationstherapie und jeder Monotherapie wird mittels eines 2-seitigen CMH-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, stratifiziert nach der Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) zum 0,2 Signifikanzniveau. Die Größenordnung der Behandlungsunterschiede wird anhand des Unterschieds im Anteil der Teilnehmer, die in Woche 12 eine klinische Remission erreichen, zwischen der Kombinationstherapie und jeder Monotherapie geschätzt, und ein 2-seitiges 80% Konfidenzintervall wird auf der Basis der Wald-Statistik berechnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Analysen, die den Endoskopiesubscore betreffen, verwenden den Endpunktwert basierend auf der zentralen Auswertung. Ein beidseitiges Signifikanzniveau von 0,2 (entspricht dem einseitigen Niveau von 0,1, das im Protokoll angegeben wurde) wird für alle Hypothesentests verwendet und es werden keine Anpassungen für multiple Vergleiche vorgenommen. Es werden nominale p-Werte präsentiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Kategorien durchgeführt (sofern die Anzahl der Teilnehmer in jeder Subgruppe ausreichend ist): • Demografische Merkmale • Ausgangsmerkmale der Krankheit • Verwendung von begleitender CU-Medikation zum Zeitpunkt der Ausgangsbehandlung und der Vorgeschichte von mit CU zusammenhängenden Medikamenten Bei Subgruppenanalysen zur Kortikosteroidanwendung zu Baseline (ja, nein) wird lediglich die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell verwendet. Für diese Subgruppenanalysen wird der primäre Estimand verwendet. **Demografische Merkmale:** • Alter (≤Medianalter, >Medianalter) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß; nicht weiß) • Gewicht zu Baseline (Quartile) • BMI zu Baseline (Quartile) • Region (Osteuropa, Lateinamerika, Rest der Welt) • Tabakkonsum (Nichtraucher, Ehemaliger Raucher, Raucher) **Merkmale der CU-Erkrankung** • Dauer der CU (≤5 Jahre, ≥5 Jahre bis ≤15 Jahre, ≥15 Jahre) • Ausmaß der Erkrankung (begrenzt, ausgedehnt) • Schwere der CU (moderat aktiv, schwer aktiv) • Schwere der endoskopischen Erkrankung (Subscore von 2 (moderat), Subscore von 3 (schwer)) • CRP-Wert (mg/L) (≤3 mg/L, >3 mg/L, Quartile)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Fäkales Calprotectin (≤250 mg/kg, >250 mg/kg, Quartile) **Begleittherapien zur Behandlung der CU zu Baseline** • Orale 5-ASA Präparate (erhalten, nicht erhalten) • Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclometasondipropionat **Vortherapien zur Behandlung der CU** • Refraktär oder intolerant gegenüber 5-MP-AZA/MTX (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden **aber nicht** refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden **und** refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (ja, nein) • Refraktär oder intolerant gegenüber Vedolizumab (ja, nein) • Refraktär oder intolerant gegenüber Tofacitinib (ja, nein) • Vedolizumab erfahren (ja, nein) • Tofacitinib erfahren (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmer: n=214 • Kombinationstherapie: n=71 • Guselkumab Monotherapie: n= 71 • Golimumab Monotherapie: n=72 b) Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme bis Woche 34 abgeschlossen haben • Kombinationstherapie: n=71 • Guselkumab Monotherapie: n= 71 • Golimumab Monotherapie: n=72

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Anzahl der Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: n=214 • Kombinationstherapie: n=71 • Guselkumab Monotherapie: n=71 • Golimumab Monotherapie: n=72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studienbehandlung vor Woche 12 abgebrochen haben <u>Kombinationstherapie: n= 1</u> • Unerwünschtes Ereignis (UE): Verschlimmerung der CU: n=1 <u>Guselkumab Monotherapie: n= 4</u> • UE: Verschlimmerung CU: n=1 • UE in Bezug auf COVID 19: n=1 • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 <u>Golimumab Monotherapie: n=7</u> • UE: Verschlimmerung CU: n=2 • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 • Rücktritt: n=3 • Ereignisse verbunden mit COVID-19: n=1 Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studienbehandlung in oder nach Woche 12 und vor Woche 34 abgebrochen haben: <u>Kombinationstherapie: n= 8</u> • UE: n=5 • Rücktritt: n=1 • Fehlende Wirksamkeit: n=1 • Schwangerschaft: n=1 <u>Guselkumab: n=2</u> • Rücktritt: n=1 • Ereignisse verbunden mit COVID-19: n=1 <u>Golimumab: n=6</u> • UE: n=2 • Widerruf der Zustimmung: n=3 • Fehlende Wirksamkeit: n=1 Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studienbehandlung vor Woche 50 abgebrochen haben: <u>Kombinationstherapie: n=11</u> • Widerruf der Zustimmung: n=3 • Lost-to-follow-up: n=1

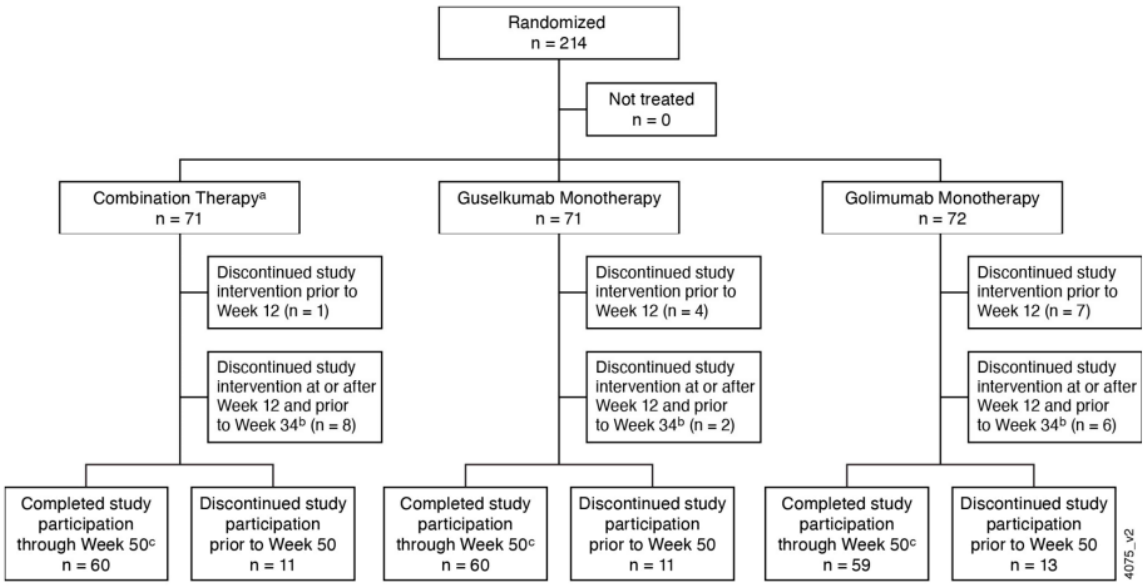
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• UE: 2 • Andere Gründe: n=4 o Davon verbunden mit COVID: n=3 • Tod: n=1 <u>Guselkumab: n= 11</u> • Widerruf der Zustimmung: n=1 • Lost-to-follow-up: n=1 • UE: n=1 • Andere Gründe: n=7 o Davon verbunden mit COVID: n=6 • Tod: n=1 <u>Golimumab: n=13</u> • Widerruf der Zustimmung: n=8 • Lost-to-follow-up: n=2 • Andere Gründe: n=3 o Davon verbunden mit COVID-19: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 20 November 2018 Primärer Datenschnitt (Primary Completion): 01 Dezember 2020 Studienende: 15 November 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Coronavirus Disease; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRP: c-reaktives Protein; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; HRQOL: Health related Quality of life; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ICE: Intercurrent events; IL: Interleukin; i.v.: Intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; JAK: Janus Kinase; LQ: Lebensqualität; MMRM Model: Mixed-effect Model for repeated measures; MP: Mercaptopurin; MPS: molecular prediction signature; MTX: Methotrexat; NHI: Nancy Histologic Index; OR: Odds Ratio; PBMC: Periphere Blutmononukleäre Zelle (peripheral blood mononuclear cell); PGA: Physician Global Assessment; PGIC: Patient`s Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcomes; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; q4w: alle 4 Wochen; q8w: alle 8 Wochen; RBS: Rectal bleeding Subscore; RHI: Roberts Histologic Index; s.c.: Subkutan; TB: Tuberkulose; TNF: Tumor Necrosis Factor α; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity; UE: Unerwünschte Ereignisse; UNIFI: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

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

Figure 2: Disposition of All Randomized Participants (CNTO1959UCO2002)



[a] Participants in the combination therapy group switched to guselkumab monotherapy after Week 12.
[b] Week 34 = last administration of study intervention
[c] A participant was considered to have completed study participation if they completed the last safety follow-up visit, regardless of whether they discontinued study intervention.

Abbildung 4-21: Flow Chart Studie CNTO1959UCO2002 (VEGA)

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 4-122 (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VEGA

Studie: _____VEGA (CNTO1959UCO2002)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll Amendment 2 VEGA (114)	A
SAP VEGA (95)	B
Studienbericht VEGA (9)	C
Zusatzanalysendokument VEGA (8)	D

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:

Es handelt sich bei der Studie VEGA um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase IIa Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wird vor dem Beginn der Studie mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Das IWRS weist jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zu. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Behandlungszuteilung festgelegt und die passende Studienmedikation für jeden Studienteilnehmer zugeteilt (A, B, C).

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte eine Verblindung der Patienten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird den Studienteilnehmern zusätzlich zu ihrer Studienmedikation nach Bedarf ein Placebo verabreicht (i.v. bzw. s.c.). Placebo und Studienintervention sehen dabei identisch aus. Studienteilnehmer, die versehentlich entblindet werden, werden im Rahmen der Studie nicht weiter behandelt und sollen die im Protokoll spezifizierten Abläufe bei Abbruch der Studienintervention durchlaufen. Die Verblindung der Patienten wurde bis zum finalen Datenbankschluss zu Woche 50 aufrechterhalten. (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. Daten, die potenziell zu einer Entblindung führen könnten (z. B. die Serumkonzentration der Studienintervention) werden gesondert gehandhabt, sodass die Verblindung erhalten bleibt. Die Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurde bis zum finalen Datenbankschluss zu Woche 50 aufrechterhalten. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokollen, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Mögliche Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Durchführung der Studie sowie Maßnahmen zur Mitigation sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 diskutiert. Es ergibt sich daraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die Studie VEGA. Es gibt somit keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959UCO2002 (VEGA) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Endoskopische Normalisierung (Mukosaheilung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der auf dem Mayo Endoskopie Score basierenden Endpunkte als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: Symptomatische Remission (einschließlich der Subkomponenten Rektale Blutungen und Stuhlfrequenz)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *Symptomatische Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Rektale Blutungen* und *Stuhlfrequenz*) als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: Skalen des PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial die Skalen des *PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS)* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: PROMIS Fatigue SF-7A

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PROMIS Fatigue SF-7A* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: PGIC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PGIC* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: (CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial die Endpunkte *(CU-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: IBDQ (einschließlich Subkomponenten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *IBDQ (einschließlich Subscores)* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: C-SSRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *PROMIS Fatigue SF-7A* als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten.
Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die aufgetretenen MPDs ausreichend genau beschrieben, sodass der Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Das sich daraus ergebende Verzerrungspotenzial ist niedrig. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet. (A, B, C).

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population, d. h. sie umfasst alle Patienten der Studie VEGA, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Studie VEGA haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population zu 100% der ITT-Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

Wichtige Protokollabweichungen und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.6 ausführlich diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs, daher als niedrig eingeschätzt. Studienteilnehmer mit einem oder mehr MPDs werden adäquat in den Analysen berücksichtigt und der Einfluss auf die Ergebnisse ist abschätzbar.

Der Patientenfluss, die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

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

☒ **ja**	☐ **nein**	**Gesamtrate der UE**
☒ **ja**	☐ **nein**	**Schwere UE**
☒ **ja**	☐ **nein**	**SUE**
☒ **ja**	☐ **nein**	**UE, die zum Therapieabbruch führen**
☒ **ja**	☐ **nein**	**UE, die zum Tod führen**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C)

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

☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Gesamtrate der UE**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwere UE**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**SUE**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**UE, die zum Therapieabbruch führen**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**UE, die zum Tod führen**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (*Gesamtrate der UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen* und *UE, die zum Tod führen*) als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population, d. h. sie umfasst alle Patienten der Studie VEGA, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Studie VEGA haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population zu 100% der ITT-Population. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C, D).

Anhang 4-G: Definitionen der UE von besonderem Interesse (AESI)

UE von besonderem Interesse	MedDRA Suchbegriffe/Definition
Maligne Tumoren	Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche)
Tuberkulöse Infektionen	Tuberkulöse Infektionen (HLT)
Infektionen und schwerwiegende Infektionen	Infektionen und schwerwiegende Infektionen wurden durch den Prüfarzt über den eCRF erfasst und dokumentiert.
Infektionen, die einer Behandlung bedürfen	Infektionen, die einer Behandlung bedürfen wurden durch den Prüfarzt über den eCRF erfasst und dokumentiert.
Opportunistische Infektionen	Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche)
COVID-19 Infektion (PT-Aggregation)	Die folgenden PTs wurden für die Auswertung betrachtet: Asymptomatische COVID-19-Infektion, COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Verdacht auf COVID-19-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv, SARS-CoV-2-Sepsis, SARS-CoV-2-Viraemie, Kongenitale COVID-19-Infektion, Post-akutes COVID-19-Syndrom, Multisystem-Entzündungssyndrom bei Kindern, Multisystem-Entzündungssyndrom, Multisystem-Entzündungssyndrom bei Erwachsenen, Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom
Anaphylaktische und Serumskrankheitsähnliche Reaktionen	Die PTs Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktoide Reaktion, Anaphylaktoider Schock, and Typ-I Allergie, Serumkrankheit und Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Schwere kardiale Komplikationen (MACE) (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödliche Herzinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle)	MACE-Ereignisse wurden im Rahmen eines klinischen Reviews adjudiziert.
Infusionsreaktionen	Jedes UE (Auffälligkeiten bei Laborwerten ausgenommen), das während der i.v. Infusion oder innerhalb der Stunde danach auftritt.
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sind UE, die an der Injektionsstelle der s.c.-Studienintervention lokalisiert sind. Jede lokale Reaktion an der Injektionsstelle wird als UE dokumentiert.
Suizidgedanken und suizidales Verhalten	Suizidgedanken und suizidales Verhalten werden über die C-SSRS erfasst[a].

UE von besonderem Interesse	MedDRA Suchbegriffe/Definition
a: Auffälligkeiten im C-SSRS, die nach Einschätzung des Prüfarztes neu aufgetreten sind oder sich verschlechtert haben und klinisch relevant sind, sollten als UE im eCRF dokumentiert werden. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronisches Fallberichtfomular (electronic Case Report Form); HLT: Übergeordneter Begriff (High Level Term); i.v.: intravenös; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event); MC: Morbus Crohn; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); s.c.: subkutan; SMQ: Standardised MedDRA Querie; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (9, 95)	