

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	23
Abkürzungsverzeichnis.....	32
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	38
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	39
4.2 Methodik	58
4.2.1 Fragestellung	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	60
4.2.3 Informationsbeschaffung	65
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	65
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	73
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	73
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	74
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	75
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte.....	78
4.2.5.2.2.1 Mortalität	85
4.2.5.2.2.2 Morbidität	85
4.2.5.2.2.3 Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	96
4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit.....	121
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen	130
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	135
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	139
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	145
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	145
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	153
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	155
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	155
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	162
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	164
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	165

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	168
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	211
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	215
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	217
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie.....	219
4.3.1.2.1.5	Nachbeobachtungszeiten, Studien- und Therapieabbrüche.....	221
4.3.1.2.1.6	Wichtige Protokollabweichungen.....	227
4.3.1.2.1.7	Analysezeitraum.....	229
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	229
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	232
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	233
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	235
4.3.1.3.1	Endpunkt– RCT.....	238
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	241
4.3.1.3.1.2	Morbidität - Mukosaheilung.....	241
4.3.1.3.1.3	Morbidität – PRO-2 Remission und Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission.....	262
4.3.1.3.1.4	Morbidität - PROMIS-29 Symptomskalen.....	294
4.3.1.3.1.5	Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 7a.....	333
4.3.1.3.1.6	Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 5a.....	348
4.3.1.3.1.7	Morbidität - EQ-5D VAS.....	360
4.3.1.3.1.8	Morbidität - PGIC.....	375
4.3.1.3.1.9	Morbidität - PGIS.....	389
4.3.1.3.1.10	Morbidität - Bristol Stool Form Scale (BSFS).....	403
4.3.1.3.1.11	Morbidität - Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS).....	425
4.3.1.3.1.12	Morbidität – (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen.....	440
4.3.1.3.1.13	Morbidität – Fistelfreiheit, Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen.....	463
4.3.1.3.1.14	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IBDQ (einschließlich Subdomänen).....	474
4.3.1.3.1.15	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	511
4.3.1.3.1.16	Sicherheit und Verträglichkeit.....	541
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	611
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen.....	621
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität.....	647
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität.....	648
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	700
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit.....	721
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	727

4.3.2 Weitere Unterlagen.....	728
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	728
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	728
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	728
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	729
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	729
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	732
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	732
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	732
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	732
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	732
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	733
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	733
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	735
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	735
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	735
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	735
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	736
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	736
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	736
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	737
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	737
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	738
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	738
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	739
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	747
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	748
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	748
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	748
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	748
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	749
4.6 Referenzliste.....	751
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	770
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	776
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	778
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	779
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	796

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	870
Anhang 4-G : Definitionen der UE von besonderem Interesse (AESI).....	949
Anhang 4-H : Berechnung der Skalenspannweite des PROMIS-29 PCS und MCS (T-Score)	953

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-2: Übersicht patientenrelevante Endpunkte	44
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)	51
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-5: Liste der im Dossier dargestellten Endpunkte und Operationalisierungen.....	78
Tabelle 4-6: SES-CD Score.....	87
Tabelle 4-7: CDAI-Score	98
Tabelle 4-8: Übersicht der Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit	122
Tabelle 4-9: MedDRA Codierung.....	128
Tabelle 4-10: Analysepopulationen der Studie GALAXI 1 im Teilanwendungsgebiet A	132
Tabelle 4-11: Analysepopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 im Teilanwendungsgebiet A.....	133
Tabelle 4-12: Analysepopulationen der Gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 im Teilanwendungsgebiet A.....	134
Tabelle 4-13: Im Dossier dargestellte MCIDs und Schwellenwerte je Endpunkt	137
Tabelle 4-14: Subgruppen für die Studie GALAXI 1 (Teilpopulation A).....	147
Tabelle 4-15: Subgruppen für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 und gepoolte Analysen (Teilpopulation A).....	149
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1	185
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2	191
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3	198
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Pooling Studie GALAXI 2 und GALAXI 3	204
Tabelle 4-27: Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 gemäß Studienprotokoll	218
Tabelle 4-28: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 1 (Teilpopulation A)	221
Tabelle 4-29: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 2 (Teilpopulation A)	222
Tabelle 4-30: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 3 (Teilpopulation A)	223
Tabelle 4-31: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 1 (Teilpopulation A).....	224
Tabelle 4-32: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 2 (Teilpopulation A).....	225
Tabelle 4-33: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 3 (Teilpopulation A).....	226
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Mukosaheilung.....	241
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte <i>Endoskopische Remission</i> , <i>Endoskopisches Ansprechen</i> und <i>Endoskopische Heilung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	247
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	247
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	248
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	248
Tabelle 4-42: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	249
Tabelle 4-43: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die ITT-Population (GALAXI 2).....	250
Tabelle 4-44: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die ITT-Population (GALAXI 3).....	251
Tabelle 4-45: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die ITT-Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	252

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopische Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48.....	253
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopische Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	254
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48.....	256
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	257
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopische Heilung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48.....	259
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Endoskopische Heilung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	260
Tabelle 4-52: Operationalisierung von PRO-2 Remission und Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission.....	262
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i> und <i>PRO-2 Remission</i> (einschließlich der Subkomponenten <i>Abdomineller Schmerz</i> und <i>Stuhlfrequenz</i>) sowie <i>Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission</i> und <i>90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	267
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	268
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2).....	269
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2).....	270
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3).....	271
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3).....	272
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3) ...	273
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	274
Tabelle 4-62: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	275
Tabelle 4-63: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	276
Tabelle 4-64: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	277

Tabelle 4-65: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	278
Tabelle 4-66: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	279
Tabelle 4-67: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	280
Tabelle 4-68: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	281
Tabelle 4-69: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	282
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	283
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48.....	284
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48.....	290
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48 ...	291
Tabelle 4-74: Operationalisierung von PROMIS-29	294
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	299
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2).....	300
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3).....	301
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	302
Tabelle 4-80: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> <i>Schmerzbeeinträchtigung</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	303
Tabelle 4-81: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	304
Tabelle 4-82: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	305
Tabelle 4-83: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	306
Tabelle 4-84: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität</i> <i>NRS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	307
Tabelle 4-85: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29</i> <i>Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	309

Tabelle 4-86: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> die ITT Population (GALAXI 2).....	310
Tabelle 4-87: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für ITT Population (GALAXI 2)	311
Tabelle 4-88: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	312
Tabelle 4-89: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	313
Tabelle 4-90: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	314
Tabelle 4-91: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	315
Tabelle 4-92: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	316
Tabelle 4-93: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	317
Tabelle 4-94: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	318
Tabelle 4-95: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	319
Tabelle 4-96: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	320
Tabelle 4-97: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	321
Tabelle 4-98: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	322
Tabelle 4-99: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	323
Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PROMIS-29 Symptomskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48.....	325
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PROMIS-29 Symptomskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	326
Tabelle 4-102: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a.....	333
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Fatigue SF-7a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335
Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	337
Tabelle 4-105: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2).....	338
Tabelle 4-106: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3).....	339

Tabelle 4-107: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3) ...	340
Tabelle 4-108: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	341
Tabelle 4-109: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	342
Tabelle 4-110: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	343
Tabelle 4-111: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	344
Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PROMIS Fatigue Short Form 7a</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	345
Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PROMIS Fatigue Short Form 7a</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	346
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <i>PROMIS Fatigue Short Form 5a</i>	348
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-116: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	351
Tabelle 4-117: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	352
Tabelle 4-118: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3) ...	353
Tabelle 4-119: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	354
Tabelle 4-120: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	355
Tabelle 4-121: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	356
Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PROMIS Fatigue Short Form 5a</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	358
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	360
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	361
Tabelle 4-125: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	364
Tabelle 4-126: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	365
Tabelle 4-127: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	366

Tabelle 4-128: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	367
Tabelle 4-129: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	368
Tabelle 4-130: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	369
Tabelle 4-131: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	370
Tabelle 4-132: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	371
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	372
Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	373
Tabelle 4-135: Operationalisierung des PGIC	375
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	376
Tabelle 4-137: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	378
Tabelle 4-138: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	379
Tabelle 4-139: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	380
Tabelle 4-140: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	381
Tabelle 4-141: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	382
Tabelle 4-142: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	383
Tabelle 4-143: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	384
Tabelle 4-144: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	385
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PGIC</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	386
Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PGIC</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	387
Tabelle 4-147: Operationalisierung von PGIS	389
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	392
Tabelle 4-150: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	393
Tabelle 4-151: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	394
Tabelle 4-152: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	395
Tabelle 4-153: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	396
Tabelle 4-154: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	397
Tabelle 4-155: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	398
Tabelle 4-156: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	399
Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	400
Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Morbidität – <i>PGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	401
Tabelle 4-159: Operationalisierung von BSFS	403
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt <i>BSFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-161: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>BSFS</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	407
Tabelle 4-162: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>BSFS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	408
Tabelle 4-163: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>BSFS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	409
Tabelle 4-164: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>BSFS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	410
Tabelle 4-165: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	411
Tabelle 4-166: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	412
Tabelle 4-167: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	413
Tabelle 4-168: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	414

Tabelle 4-169: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	415
Tabelle 4-170: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	416
Tabelle 4-171: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	417
Tabelle 4-172: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	418
Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Bristol Stool Form Scale (BSFS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	420
Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Bristol Stool Form Scale (BSFS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	421
Tabelle 4-175: Operationalisierung von AP-NRS	425
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426
Tabelle 4-177: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>AP NRS</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	429
Tabelle 4-178: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2).....	430
Tabelle 4-179: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3).....	431
Tabelle 4-180: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	432
Tabelle 4-181: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	433
Tabelle 4-182: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	434
Tabelle 4-183: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	435
Tabelle 4-184: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	436
Tabelle 4-185: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	437
Tabelle 4-186: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48.....	438
Tabelle 4-187: Operationalisierung von (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	440

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-189: Ergebnisse für die Morbidität – <i>(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	444
Tabelle 4-190: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen (MC-bedingt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	448
Tabelle 4-191: Ergebnisse für die Morbidität – <i>(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	449
Tabelle 4-192: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48....	460
Tabelle 4-193: Operationalisierung der Endpunkte Fistelfreiheit, Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen	463
Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-195: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Fistelansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	468
Tabelle 4-196: Ergebnisse für die Morbidität – <i>Fistelansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	469
Tabelle 4-197: Operationalisierung von IBDQ (einschließlich Subdomänen)	474
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	476
Tabelle 4-199: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>IBDQ (einschließlich Subdomänen)</i> für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	478
Tabelle 4-200: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>IBDQ (einschließlich Subdomänen)</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2) ..	479
Tabelle 4-201: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>IBDQ (einschließlich Subdomänen)</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3) ..	480
Tabelle 4-202: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>IBDQ (einschließlich Subdomänen)</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	481
Tabelle 4-203: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	482
Tabelle 4-204: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	483

Tabelle 4-205: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	484
Tabelle 4-206: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	485
Tabelle 4-207: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	486
Tabelle 4-208: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	487
Tabelle 4-209: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	488
Tabelle 4-210: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	489
Tabelle 4-211: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	490
Tabelle 4-212: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	491
Tabelle 4-213: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	492
Tabelle 4-214: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	493
Tabelle 4-215: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	494
Tabelle 4-216: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	495
Tabelle 4-217: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	496
Tabelle 4-218: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	497
Tabelle 4-219: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	498
Tabelle 4-220: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	499
Tabelle 4-221: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	500
Tabelle 4-222: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	501
Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>IBDQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	503
Tabelle 4-224: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>IBDQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	504

Tabelle 4-225: Operationalisierung der PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	511
Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PROMIS-29</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	513
Tabelle 4-227: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	514
Tabelle 4-228: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	515
Tabelle 4-229: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	516
Tabelle 4-230: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	517
Tabelle 4-231: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	518
Tabelle 4-232: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (GALAXI 2). 519	
Tabelle 4-233: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	520
Tabelle 4-234: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	521
Tabelle 4-235: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	522
Tabelle 4-236: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	523
Tabelle 4-237: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (GALAXI 3). 524	
Tabelle 4-238: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	525
Tabelle 4-239: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	526
Tabelle 4-240: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	527
Tabelle 4-241: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	528
Tabelle 4-242: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	529
Tabelle 4-243: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	530

Tabelle 4-244: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	531
Tabelle 4-245: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	533
Tabelle 4-246: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	534
Tabelle 4-247: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)	541
Tabelle 4-248: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	546
Tabelle 4-249: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	548
Tabelle 4-250: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>C-SSRS</i> für die Population unter Behandlung und die Safety Population (GALAXI 1)	551
Tabelle 4-251: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>C-SSRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)	552
Tabelle 4-252: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>C-SSRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)	553
Tabelle 4-253: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>C-SSRS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	554
Tabelle 4-254: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	555
Tabelle 4-255: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	556
Tabelle 4-256: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	562
Tabelle 4-257: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	563
Tabelle 4-258: Ergebnisse für <i>Gesamtrate UE</i> , 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 GALAXI 1, Woche 48	569
Tabelle 4-259: Ergebnisse für <i>Gesamtrate UE</i> , 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 GALAXI 2, Woche 48	571

Tabelle 4-260: Ergebnisse für <i>Gesamtrate UE</i> , 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 GALAXI 3, Woche 48	572
Tabelle 4-261: Ergebnisse für <i>Gesamtrate UE</i> , 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, GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	574
Tabelle 4-262: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE</i> , 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 nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48	583
Tabelle 4-263: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> , ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	585
Tabelle 4-264: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2, Woche 48	586
Tabelle 4-265: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3, Woche 48	587
Tabelle 4-266: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	589
Tabelle 4-267: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT Aggregation)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 3, gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48	594
Tabelle 4-268: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen, die einer oralen oder paraenteralen antimikrobiellen Behandlung bedürfen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	597
Tabelle 4-269: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48	598
Tabelle 4-270: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 Woche 48	599
Tabelle 4-271: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48	602
Tabelle 4-272: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktion an der Injektionsstelle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48	605
Tabelle 4-273: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48.....	606
Tabelle 4-274: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>C-SSRS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48	608
Tabelle 4-275 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie GALAXI 1 (Teilpopulation A).....	613
Tabelle 4-276 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 und gepoolte Analysen (Teilpopulation A).....	617
Tabelle 4-277: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (1/8).....	621
Tabelle 4-278: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (2/8).....	623
Tabelle 4-279: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (3/8).....	624
Tabelle 4-280: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (4/8).....	625
Tabelle 4-281: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (5/8).....	626
Tabelle 4-282: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (6/8).....	627
Tabelle 4-283: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (7/8).....	628
Tabelle 4-284: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (8/8).....	630
Tabelle 4-285: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (1/8)	631
Tabelle 4-286: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (2/8)	633
Tabelle 4-287: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (3/8)	636
Tabelle 4-288: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (4/8)	638
Tabelle 4-289: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (5/8)	639

Tabelle 4-290: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (6/8)	640
Tabelle 4-291: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (7/8)	642
Tabelle 4-292: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (8/8)	643
Tabelle 4-293: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse	644
Tabelle 4-294: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Endoskopisches Ansprechen</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	648
Tabelle 4-295: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PRO-2 Remission</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	649
Tabelle 4-296: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	652
Tabelle 4-297: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Symptomskalen</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	655
Tabelle 4-298: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS Fatigue Short Form 7a</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	659
Tabelle 4-299: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	660
Tabelle 4-300: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PGIC</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	662
Tabelle 4-301: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PGIS</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	663
Tabelle 4-302: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Bristol Stool Form Scale (BSFS)</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	664
Tabelle 4-303: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	666
Tabelle 4-304: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Endoskopische Remission</i> ; GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	667
Tabelle 4-305: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Endoskopisches Ansprechen</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	669
Tabelle 4-306: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Endoskopische Heilung</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	670
Tabelle 4-307: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PRO-2 Remission</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	672
Tabelle 4-308: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	676
Tabelle 4-309: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 7</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	678

Tabelle 4-310: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 9</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	684
Tabelle 4-311: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	689
Tabelle 4-312: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS Fatigue Short Form 7a</i> ; Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48.....	690
Tabelle 4-313: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS Fatigue Short Form 5a</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	691
Tabelle 4-314: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	692
Tabelle 4-315: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PGIC</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	694
Tabelle 4-316: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Bristol Stool Form Scale (BSFS)</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	695
Tabelle 4-317: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	697
Tabelle 4-318: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Fistelfreiheit</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	698
Tabelle 4-319: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>IBDQ</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	700
Tabelle 4-320: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> ; Studie GALAXI 1, Woche 48	701
Tabelle 4-321: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>IBDQ</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	705
Tabelle 4-322: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 7</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	711
Tabelle 4-323: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 9</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	716
Tabelle 4-324: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtrate UE</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48	721
Tabelle 4-325: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48.....	722
Tabelle 4-326: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)</i> ; gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48	724

Tabelle 4-327: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	727
Tabelle 4-328: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	729
Tabelle 4-329: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	729
Tabelle 4-330: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	730
Tabelle 4-331: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	730
Tabelle 4-332: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	731
Tabelle 4-333: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	733
Tabelle 4-334: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	733
Tabelle 4-335: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	734
Tabelle 4-336: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	734
Tabelle 4-337: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	736
Tabelle 4-338: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	736
Tabelle 4-339: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)	740
Tabelle 4-340: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	747
Anhang 4-D1 Tabelle 4-341: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	779
Anhang 4-D1 Tabelle 4-342: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	779
Tabelle 4-343 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALAXI 1	797
Tabelle 4-344 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALAXI 2 und GALAXI 3.....	828
Tabelle 4-345 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 1	871
Tabelle 4-346 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 2.....	898
Tabelle 4-347 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 3.....	920

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: STRIDE-Empfehlungen	86
Abbildung 4-2: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei MC (nach Roda et al. 2020)....	106
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	249
Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 2)	250
Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 3)	251
Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>SES-CD</i> für die Primäre Analysepopulation (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	252
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Endoskopische Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Endoskopisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Endoskopische Heilung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	275
Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	276
Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	277
Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	278
Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	279
Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	280
Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Abdomineller Schmerz</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	281
Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Stuhlfrequenz</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	282
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Abdomineller Schmerz Score ≤ 1</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Stuhlfrequenz Score ≤ 3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Abbildung 4-25: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)....	304
Abbildung 4-26: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	305
Abbildung 4-27: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	306
Abbildung 4-28: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	307
Abbildung 4-29: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	308
Abbildung 4-30: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	310
Abbildung 4-31: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> die ITT Population (GALAXI 2)	311
Abbildung 4-32: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für ITT Population (GALAXI 2).....	312
Abbildung 4-33: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	313
Abbildung 4-34: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	314
Abbildung 4-35: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	315
Abbildung 4-36: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	316
Abbildung 4-37: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	317
Abbildung 4-38: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	318
Abbildung 4-39: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	319
Abbildung 4-40: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	320

Abbildung 4-41: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fatigue</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	321
Abbildung 4-42: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schlafstörungen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	322
Abbildung 4-43: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Physische Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	323
Abbildung 4-44: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	324
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	332
Abbildung 4-46: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	342
Abbildung 4-47: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	343
Abbildung 4-48: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	344
Abbildung 4-49: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	345
Abbildung 4-50: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	355
Abbildung 4-51: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	356
Abbildung 4-52: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3).....	357
Abbildung 4-53: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	368
Abbildung 4-54: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	369
Abbildung 4-55: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	370
Abbildung 4-56: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	371
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	374
Abbildung 4-58: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	382
Abbildung 4-59: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	383

Abbildung 4-60: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	384
Abbildung 4-61: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	385
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>PGIC MCID</i> ≥ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Abbildung 4-63: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	396
Abbildung 4-64: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	397
Abbildung 4-65: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	398
Abbildung 4-66: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	399
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>PGIS MCID</i> ≥ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Abbildung 4-68: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	412
Abbildung 4-69: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	413
Abbildung 4-70: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	414
Abbildung 4-71: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	415
Abbildung 4-72: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	416
Abbildung 4-73: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	417
Abbildung 4-74: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	418
Abbildung 4-75: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	419

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	423
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	424
Abbildung 4-78: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	433
Abbildung 4-79: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	434
Abbildung 4-80: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	435
Abbildung 4-81: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>AP-NRS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	436
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>AP-NRS MCID ≥ 3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation</i>	445
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt <i>Zeit bis zu einer MC-bedingten Prozedur</i>	446
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)</i>	447
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)</i>	451
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)</i>	452
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)</i>	453
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)</i>	454
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)</i>	455
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)</i>	456
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)</i>	457
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)</i>	458
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)</i>	459

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Fistelansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Vollständiges Fistelansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Fistelfreiheit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	473
Abbildung 4-98: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	483
Abbildung 4-99: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	484
Abbildung 4-100: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	485
Abbildung 4-101: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	486
Abbildung 4-102: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	487
Abbildung 4-103: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	488
Abbildung 4-104: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	489
Abbildung 4-105: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	490
Abbildung 4-106: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	491
Abbildung 4-107: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	492
Abbildung 4-108: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	493
Abbildung 4-109: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	494
Abbildung 4-110: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	495
Abbildung 4-111: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	496
Abbildung 4-112: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	497
Abbildung 4-113: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Gesamtscore</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	498
Abbildung 4-114: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Darmsymptome</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	499

Abbildung 4-115: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Systemische Symptome</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	500
Abbildung 4-116: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Soziale Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	501
Abbildung 4-117: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>IBDQ Emotionale Funktion</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	502
Abbildung 4-118: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ - Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	508
Abbildung 4-119: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ - Darmsymptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	508
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ - Systemische Symptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	509
Abbildung 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ - Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	509
Abbildung 4-122: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ - Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	510
Abbildung 4-123: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	515
Abbildung 4-124: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1).....	516
Abbildung 4-125: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)	517
Abbildung 4-126: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	518
Abbildung 4-127: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	519
Abbildung 4-128: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	520
Abbildung 4-129: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (GALAXI 2)	521
Abbildung 4-130: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (GALAXI 2).....	522
Abbildung 4-131: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	523
Abbildung 4-132: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (GALAXI 3).....	524
Abbildung 4-133: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	525

Abbildung 4-134: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	526
Abbildung 4-135: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (GALAXI 3)	527
Abbildung 4-136: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Depressivität</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	528
Abbildung 4-137: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Angst</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	529
Abbildung 4-138: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	530
Abbildung 4-139: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 MCS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	531
Abbildung 4-140: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PROMIS-29 PCS</i> für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)	532
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	559
Abbildung 4-142: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Schwere UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	560
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	560
Abbildung 4-144: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	561
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	566
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	567
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	567
Abbildung 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	568
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	576
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen- PT Infektion der oberen Atemwege</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	576
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	577
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Untersuchungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	578

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	578
Abbildung 4-154: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	579
Abbildung 4-155: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	579
Abbildung 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	580
Abbildung 4-157: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	584
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	591
Abbildung 4-159: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Untersuchungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	591
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Morbus Crohn</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	592
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Endoskopische Remission - Subgruppe CDAI Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	699
Abbildung 4-162: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>IBDQ – Soziale Funktion - Subgruppe Region</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	720
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Endpunkt <i>Gesamtrate UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	726
Abbildung 4-164 (Anhang): Flow Chart Studie CNTO1959CRD3001 (GALAXI 1).....	827
Abbildung 4-165 (Anhang): Flow Chart Studie CNTO1959CRD3001 (GALAXI 2).....	868
Abbildung 4-166 (Anhang): Flow Chart Studie CNTO1959CRD3001 (GALAXI 3).....	869

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Abdomineller Schmerz (abdominal pain)
AP-NRS	Abdominal Pain Numerical Rating Scale
ASA	Aminosalicylsäure
ASMP	Plan zur Überwachung der Sicherheit erwarteter Ereignisse (Anticipated Events Safety Monitoring Plan)
AST	Aspartataminotransferase
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
BSFS	Bristol Stool Form Scale
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CCFA	Crohn's and Colitis Foundation of America
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CED	Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature-Datenbank
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRP	c-reaktives Protein
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTIS	Clinical Trials Information System der EMA
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

CU	Colitis ulcerosa
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ESGAR	European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
eCRF	elektronisches Fallberichtsfomular (electronic Case Report Form)
EFCCA	European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations
EIM	extraintestinale Manifestationen
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D-3L	EuroQoL-5 Dimensions 3 Levels
etc.	et cetera
EU-CTR	European Clinical Trials Register
EudraCT	Eudra Clinical Trial
FDA	Food and Drug Administration
FES	Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit)
g	Gramm
G2/G3	GALAXI 2/GALAXI 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOL	Golimumab
GUS	Guselkumab
HLT	Übergeordneter Begriff (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse (Interim Analysis)

IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICE	Interkurrentes Ereignis (intercurrent event)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	In der Regel
IgG1 λ	Immunglobulin G1-Lambda
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
IOIBD	International Organisation of Inflammatory Bowel Disease
IPPI	Prozess zur Aufbereitung der Studienmedikation (Investigational Product Preparation Instructions)
IQ	Interquartil
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i.v.	intravenös
IWRS	interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LTE	Langzeitanschlussstudie (Long Term Extension)
max.	maximal
MACE	Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event)
MC	Morbus Crohn
MCID	Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Mentaler Summenscore (Mental Component Score)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm

µg	Mikrogramm
MID	Minimal Important Difference.
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MP	Mercaptopurin
MPD	Erheblichen Protokollverletzung (Major Protocol Deviation)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Ereignisse
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)
o. g.	Oben genannt
OR	Odds Ratio
PAS	Primäre Analysepopulation (primary analysis set)
PCS	Physischer Summenscore (Physical Component Score)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PGIS	Patient's Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes)
PRO-2	Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement System
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
q4w	Alle 4 Wochen
q8w	Alle 8 Wochen
q12w	Alle 12 Wochen
RAS	Randomisierte Analysepopulation (Randomised Analysis Set)

RB	Rektale Blutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SCDAI	Short Crohn's Disease Activity Index
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF	Kurzfragebogen (Short Form)
SF	Stuhlfrequenz
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
SID	Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
sog.	so genannt
STRIDE	Selecting therapeutic targets for IBD
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	Unerwünschte Ereignisse
USA	United States of America

USM	Dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure)
UST	Ustekinumab
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
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 vollständige Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ist die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1-3). Modul 4A beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem medizinischen Zusatznutzen von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet A von Guselkumab in der Indikation Morbus Crohn). Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab bezieht sich auf diese Teilpopulation. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Guselkumab in der Teilpopulation B (erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) sind in Modul 4B dargestellt. 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.

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab für das vorliegende Modul 4A, ist die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Für die frühe Nutzenbewertung wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) das folgende Teilanwendungsgebiet festgelegt (4):

- **Teilanwendungsgebiet A:** Erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten ergibt sich aus dem letzten Beschluss im gleichen Anwendungsgebiet vom 19.10.2023 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Upadacitinib (4).

Für das Teilanwendungsgebiet A:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

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 Schlusskriterien 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	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn berücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet 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)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Vergleichstherapie	E3	- Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) <i>oder</i> - ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) <i>oder</i> - ein Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	A3	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem letzten in dieser Indikation veröffentlichten Beschluss (4)
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 (5)
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 (5)
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer <24 Wochen	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung und aktuellen Verfahren (5, 6)
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 G-BA (5)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
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: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung					

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

Die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden 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 Studien und die dazugehörigen Hypothesen, die Studiendesigns, die Studienpopulationen, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien 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 der primären Endpunkte 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 Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zu den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, 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 (erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.) werden im direkten Vergleich mit der zVT Ustekinumab auf Basis der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 bewertet.

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte fünfarmige Phase-IIb-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines Spektrums an Induktions- und Erhaltungsdosierungen von Guselkumab. Ziel der Studie ist es, die Auswahl der in der Phase 3 konfirmatorisch zu testende(n) Dosierung(en) zu unterstützen.

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, vierarmige Phase III Studien im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines von Guselkumab in der Indikation mittelschwerer bis schwerer MC. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind im Design identisch und untersuchen die gleichen primären und sekundären Endpunkte. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse der drei Zulassungsstudien als Einzelstudien, als gepoolte Analyse von GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie als Metaanalyse, die GALAXI 1 und die gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 umfasst, vergleichend dargestellt.

Die Studienteilnehmer der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erhalten bis einschließlich Woche 44 Studienmedikation. Die Wirksamkeitsendpunkte sowie Sicherheit und Verträglichkeit und MC-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen werden zu Woche 48 ausgewertet. Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 bis Woche 48 erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt Tabelle 4-2:

Tabelle 4-2: Übersicht patientenrelevante Endpunkte

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	Erhebung im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit (<i>UE, die zum Tod führten</i>)
Morbidität	
Mukosaheilung	<i>Endoskopisches Ansprechen:</i> Eine mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores im Vergleich zu Baseline oder ein SES-CD Score von ≤ 2. <i>Endoskopische Remission:</i> Ein SES-CD Score von ≤ 2. <i>Endoskopische Heilung:</i> Das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolonischen Darmsegmenten.
Fisteln	<i>Fistelfreiheit (post hoc):</i> Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48. • <i>Fistel Ansprechen:</i> Eine um ≥ 50 % Reduzierung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln im Vergleich zu Baseline zu Woche 48 bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline. • <i>Vollständiges Fistelansprechen:</i> Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48, bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline.
(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	GALAXI 1: <i>Gesamtrate des Aufsuchens einer Notaufnahme/Hospitalisierungen (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus jeglichen Gründen bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden (einschließlich Operationen). <i>Zeit bis zum ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen). Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte medizinische Interventionen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 eine MC-bedingte medizinische Intervention hatten. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten medizinischen Intervention bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten medizinischen Intervention. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>MC-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierungen und/oder MC-bedingten Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus MC-bedingt bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zum ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten MC-bedingten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 einen MC-bedingt hospitalisiert wurden.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	<i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Hospitalisierung. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.
Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
Klinische Remission und Kortikosteroidfreiheit	<i>Anhaltende PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline bei ≥ 80 % aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 (entspricht mindestens 8 von 10 Erhebungen), immer einschließlich der Erhebung zu Woche 48. <i>PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. • <i>Abdomineller Schmerz:</i> Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. • <i>Stuhlfrequenz:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Erhalt von Kortikosteroiden zu Woche 48.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	<i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 , und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1 , und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline, die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 48 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben.
EQ-5D VAS	<i>EQ-5D VAS:</i> Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Patient's Global Impression of Severity (PGIS)	GALAXI 1: <i>PGIS:</i> Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>PGIS:</i> Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Patient's Global Impression of Change (PGIC)	GALAXI 1: <i>PGIC:</i> Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>PGIC:</i> Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Bristol Stool Form Scale (BSFS)	<i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um ≥ 2:</i> Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um ≥ 2 zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um ≥ 2:</i> Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um ≥ 2 zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Abdominal Pain NRS (AP-NRS)	<i>AP-NRS:</i> Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	<i>Verbesserung des IBDQ Gesamtscores:</i> Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>Verbesserung der IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion):</i> Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
PROMIS-29	GALAXI 1: PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i>): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. PROMIS-29 Schmerz NRS: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2/GALAXI 3: PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i>): Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. PROMIS-29 Schmerz NRS: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. PROMIS-29 PCS und MCS: Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
PROMIS Fatigue Short Form-7a	GALAXI 1: PROMIS Fatigue SF-7a: Eine Verbesserung um $\geq 8,07$ Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2/GALAXI 3: PROMIS Fatigue SF-7a: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
PROMIS Fatigue Short Form-5a ^b	GALAXI 2/GALAXI 3: PROMIS Fatigue SF-5a: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Sicherheit und Verträglichkeit	
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 UE ohne erkrankungsbedingte Ereignisse: • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	• UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen • UE, die zum Tod führen 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 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 GALAXI 1: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten GALAXI 2/3: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	• Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • 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
a: Wenn nicht anders angegeben gelten die Angaben für GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3 und die gepoolten Analysen übereinstimmend. b: Für GALAXI 1 ist die Auswertung des PROMIS Fatigue Short Form 5a nicht vorgesehen. Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>); BSFS: Bristol Stool Form Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HLT: Übergeordneter Begriff (<i>High Level Term</i>); IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Event</i>); MC: Morbus Crohn; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument, PROMIS: Patient-Reported Outcome Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); SMQ: Standardised MedDra Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn 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 mittelschwerem bis schwerem aktiver Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten von GALAXI 2/GALAXI 3. Ist diese Herangehensweise für einzelne Endpunkte nicht möglich, wird die gepoolte Evidenz aus den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 unter qualitativer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie GALAXI 1 als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. 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 4-3 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 48. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)			
Gesamtbewertung			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:			
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Endpunkt	GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48
Mortalität			
In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.			
Morbidität			
Mukosaheilung			
Endoskopische Remission	24,1% vs. 7,7% 3,10 [0,69; 13,98] p=0,1400	29,3% vs. 20,0% 1,47 [0,96; 2,24] p=0,0765	1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)
Endoskopisches Ansprechen	48,3% vs. 42,3% 1,22 [0,69; 2,15] p=0,4967	51,4% vs. 42,9% 1,21 [0,94; 1,55] p=0,1330	1,19 [0,95; 1,50] (p=0,137)
Endoskopische Heilung	31,0% vs. 7,7% 4,03 [0,94; 17,25] p=0,0606	35,0% vs. 22,9% 1,52 [1,04; 2,23] p=0,0288	1,69 [1,17; 2,43] (p=0,005)
PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)			
PRO-2 Remission	62,1% vs. 65,4% 0,94 [0,64; 1,41] p=0,7802	66,4% vs. 66,4% 1,00 [0,85; 1,18] p=0,9830	0,99 [0,85; 1,16] (p=0,916)
Stuhlfrequenz Score ≤3	69,0% vs. 73,1% 0,94 [0,67; 1,31] p=0,7180	77,9% vs. 75,7% 1,03 [0,90; 1,17] p=0,6655	1,01 [0,90; 1,15] (p=0,811)
Abdomineller Schmerz Score ≤1	72,4% vs. 84,6% 0,85 [0,65; 1,13] p=0,2685	72,9% vs. 76,4% 0,96 [0,83; 1,10] p=0,5195	0,94 [0,83; 1,06] (p=0,291)
Anhaltende PRO-2 Remission	48,3% vs. 46,2% 1,04 [0,60; 1,80] p=0,8934	44,3% vs. 45,7% 0,97 [0,75; 1,26] p=0,8387	0,98 [0,78; 1,24] (p=0,876)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	51,7% vs. 65,4% 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	62,9% vs. 65,0% 0,97 [0,81; 1,15] p=0,7122	0,94 [0,80; 1,11] (p=0,445)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	51,7% vs. 65,4% 0,79	62,9% vs. 64,3% 0,98	0,95 [0,80; 1,12] (p=0,516)

	[0,50; 1,25] p=0,3146	[0,82; 1,17] p=0,8133	
PROMIS-29 Symptomskalen (Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörungen, Physische Funktionen, Schmerzintensität NRS)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Schmerzintensität NRS)			
PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue SF-5a			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
Weitere patientenberichtete Endpunkte der Morbidität (EQ-5D VAS, PGIC, PGIS, BSFS, AP-NRS)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Operation (MC-bedingt)).			
Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) einschließlich MCS und PCS			
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$	58,6% vs. 30,8% 1,92 [1,00; 3,67] p=0,0497	NA	NA
In den weiteren PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich MCS und PCS, gibt es keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
IBDQ (einschließlich Subdomänen)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Verträglichkeit			
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab			
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
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 der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Signifikante PT			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			

UE von besonderem Interesse
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSR: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SF: Kurzfragebogen (Short Form); SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UST: Ustekinumab; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (7-10)

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 den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten (7-9).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten Mukosaheilung, (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen und der Fistelfreiheit sowie den patientenberichteten Endpunkten PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, den Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS), dem PROMIS Fatigue SF-7a und dem PROMIS Fatigue SF-5a sowie dem EQ-5D VAS, dem PGIS, dem PGIC, BSFS und dem AP-NRS abgeleitet.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Mukosaheilung

Die klinisch erfasste bzw. vom Patienten berichtete Remission spiegelt häufig keine ausreichende Begrenzung der entzündlichen Aktivität wider (11, 12). Studien haben gezeigt, dass bis zur Hälfte der Patienten in klinischer Remission nach wie vor Zeichen einer aktiven Erkrankung in der Endoskopie zeigen (11). Bei der Mukosaheilung handelt es sich gemäß nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des MC (13-15), um ein langfristiges Therapieziel, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet.

Sie adressiert somit ein für die MC-Erkrankung charakteristisches Merkmal. Die Beurteilung der Mukosaheilung bzw. das Abheilen von Ulzerationen stellt daher neben den von Patienten direkt berichteten Symptomen eine weitere wichtige eigenständige, patientenrelevante Dimension in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Wirksamkeit von Therapien bei MC dar. Für das vorliegende Dossier wird die Mukosaheilung über das *Endoskopische Ansprechen*, die *Endoskopische Remission* und die *Endoskopische Heilung* operationalisiert.

Für die Definition der Mukosaheilung bzw. der *Endoskopischen Remission/Endoskopischen Heilung* wurden in einem systematischen Review, das im Rahmen der Erstellung der STRIDE-II Empfehlungen durchgeführt wurde, überwiegend Studien identifiziert, die einen SES-CD Score ≤ 2 oder das vollständige Fehlen von Ulzerationen zur Operationalisierung der Mukosaheilung heranziehen. Die STRIDE-II Empfehlungen listen diese Definitionen als die zu präferierenden (14). In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind beide Definitionen zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität der Darmschleimhaut präspezifiziert. Da sie zudem die stringentesten Varianten darstellen und das Erfüllen anderer Cut-offs (wie beispielsweise ein SES-CD Score von ≤ 4) voraussetzen, werden sowohl ein SES-CD Score ≤ 2 als auch das vollständige Fehlen von Ulzerationen als für die Nutzenbewertung valide und geeignet eingeschätzt.

Für den Endpunkt *Endoskopische Remission*, operationalisiert als ein SES-CD Score ≤ 2 , zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)) in der Teilpopulation A. Übereinstimmend zeigt sich auch für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 (RR: 1,69 [1,17; 2,43] (p=0,005)). Für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen*, definiert als mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores, zeigt sich zu Woche 48 ein numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung (RR: 1,19 [0,95; 1,50]; (p=0,137)). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen randomisierten Population der Studie GALAXI 1 (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Gleichzeitig werden für den MC charakteristische Symptome wie Bauchschmerzen und die Stuhlfrequenz bei einer Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen spürbar gelindert und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer auch eine Kortikosteroidfreiheit zu Woche 48 erreicht. Eine Erfassung der entzündlichen Aktivität durch bildgebende Verfahren, insbesondere endoskopische Untersuchungen, bildet das Krankheitsgeschehen über die symptomatische Krankheitsaktivität hinaus ab und spiegelt den Rückgang der intestinalen Entzündungsaktivität wider (13, 14). Für eine ganzheitliche Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung bei MC, ist es relevant, dass beide Aspekte, die Verbesserung der Symptomatik und die Mukosaheilung betrachtet werden. Guselkumab zeigt statistisch signifikante Vorteile gegenüber Ustekinumab bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, was eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens widerspiegelt, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist.

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 (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten sowie PCS und MCS)* und dem *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* abgeleitet. Für den *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* werden dazu die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Studie GALAXI 1 mit den gepoolten Daten der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 betrachtet. Für die *PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einschließlich PCS und MCS)* werden für die Studie GALAXI 1 andere Schwellenwerte ausgewertet als für die gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3. Es werden daher primär die gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 betrachtet unter qualitativer Berücksichtigung der Studie GALAXI 1.

Chronische Krankheitssymptome, unvorhersehbare Schübe, das junge Alter der Patienten bei Diagnose und die Morbidität, die mit einer MC-Erkrankung einhergehen, können einen starken Einfluss auf das physische und psychologische Wohlergehen, tägliche Aktivitäten, die Fähigkeit zu Lernen bzw. zu Arbeiten und zwischenmenschliche Beziehungen der Patienten haben. Insbesondere Patienten mit einer aktiven MC Erkrankung, vor allem bei moderaten bis schweren Symptomen, haben eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten in Remission oder einer milden Symptomatik (16-23). Die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt daher ein wesentliches langfristiges Therapieziel in der Behandlung der CED dar (13, 14). In der Studie GALAXI 1 zeigt sich in der PROMIS-29 Skala Angst (Schwellenwert $\geq 6,20$) zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab (RR: 1,92 [1,00; 3,67]; $p=0,0497$). Im Guselkumab-Arm erreichen 58,6 % eine relevante Verbesserung verglichen mit 30,8 % im Ustekinumab-Arm. In den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigt sich ein numerischer Vorteil, der nicht statistisch signifikant ist. Eine metaanalytische Zusammenfassung wurde aufgrund der unterschiedlichen MCIDs bzw. Schwellenwerte nicht durchgeführt. Die weiteren Ergebnisse der Studien GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 (*PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einschließlich PCS und MCS)* bzw. der metanalytischen Zusammenfassung (*IBDQ (einschließlich Subdomänen)*)) zeigen vergleichbare Ergebnisse zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Auf dieser Basis ist für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen nicht belegt.

Sicherheit

Für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit werden die Ergebnisse der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten aus GALAXI 2 und GALAXI 3 herangezogen. Für SOC und PT, die entweder nur in der Studie GALAXI 1 oder in den gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in einer relevanten Häufigkeit aufgetreten sind, werden jeweils die Einzelergebnisse betrachtet.

Das gleiche Vorgehen wurde bei UE von besonderem Interesse angewendet, die in der Studie GALAXI 1 bzw. in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 präspezifiziert sind. 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 in der metaanalytischen Zusammenfassung keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. Dies trifft ebenfalls auf die Auswertungen ohne die Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu. Allein in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Gesamtrate ein statistisch signifikanter Nachteil für Guselkumab (RR: 3,93 [1,09; 14,17]; $p=0,0368$) in der Einzelauswertung der Studie GALAXI 3. Die Ereignisse hatten überwiegend einen niedrigen Schweregrad und es handelt sich gemäß Fachinformation um eine bekannte Nebenwirkung (1-3). In der Studie GALAXI 1 oder in den gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein signifikanter Effekt in dieser SOC. Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UE in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 hatte einen niedrigen Schweregrad. Auch aus den Auswertungen der UE von besonderem Interesse ergeben sich, unabhängig von der betrachteten Analyse, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend zeigen sich in der Hauptanalyse in den Gesamtraten der UE und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben sich insgesamt keine neuen Sicherheitssignale. Das Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab (24).

Subgruppenanalysen

Für die Studie GALAXI 1, die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt.

Über alle Endpunkte betrachtet ist weder in den Einzelauswertungen der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Analyse aus GALAXI 2 und GALAXI 3 noch in der metanalytischen Zusammenfassung ein Muster der Interaktionen bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, das auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Mit den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A der Indikation MC vor. Aus den gepoolten Daten der Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in der metanalytischen Zusammenfassung mit der Phase-IIb-Studie GALAXI 1 ergibt sich ein robustes Evidenzpaket mit hoher Ergebnissicherheit. Mit den neuen Therapiestrategien mit Einsatz von Biologika oder Small Molecules kann erstmalig in hoher Häufigkeit eine Mukosaheilung erreicht werden, weshalb diese inzwischen ein primäres langfristiges Therapieziel darstellt. Die im vorliegenden Dossier präsentierte Metaanalyse belegt in diesem wichtigen, patientenrelevanten Therapieziel einen signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Gleichzeitig führt die Behandlung mit Guselkumab zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung, die mit der durch eine verfügbare moderne und etablierte Therapie vergleichbar ist. Es ergibt sich daraus insgesamt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist. Da die Wirksamkeit und Sicherheit in den weiteren Nutzenkategorien mit Ustekinumab vergleichbar ist, wird insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A des mittelschweren bis schweren aktiven MC abgeleitet.

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 vollständige Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ist die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1-3). Modul 4A beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem medizinischen Zusatznutzen von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet A von Guselkumab in der Indikation Morbus Crohn). Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab bezieht sich auf diese Teilpopulation. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Guselkumab in der Teilpopulation B (erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) sind in Modul 4B dargestellt.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab, ist die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. (Teilanwendungsgebiet bzw. Teilpopulation A).

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der vollhumane monoklonale Immunglobulin G1-Lambda (IgG1 λ)-Antikörper Guselkumab, der sich gegen das Interleukin (IL) 23-Protein richtet.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 20.07.2017 für die Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2017-B-091) (25). Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 22.12.2021 statt (Vorgangsnummer 2021-B-362) (26). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Diese wurde im letzten vorliegenden Beschluss im Anwendungsgebiet bestätigt (Upadacitinib, Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926) (4).

Für das Teilanwendungsgebiet A „Erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen **Ustekinumab**.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 Verfo des G-BA (5, 27) 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

Es werden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn berücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. (Teilanwendungsgebiet bzw. Teilpopulation A).

Intervention und Dosierung

Gemäß Fachinformation zu Guselkumab ist die empfohlene Standarddosierung für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn 200 mg i.v. bzw. 400 mg s.c. 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. bzw. 400 mg s.c. in den Wochen 0 und 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 20.07.2017 für die Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2017-B-091) (25). Ein weiteres von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 22.12.2021 statt (26). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Diese wurde im letzten vorliegenden Beschluss im Anwendungsgebiet bestätigt (Upadacitinib, Vorgangsnummer 2023-05-01-D-926) (4).

Für das Teilanwendungsgebiet A „erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn indiziert, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen **Ustekinumab**.

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 (28) im verwandten Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa sowie aktuellen Verfahren im Anwendungsgebiet (6) den 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. Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-4.

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

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn berücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (1-3)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
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	- Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) <i>oder</i> - ein Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) <i>oder</i> - ein Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	A3	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem letzten in dieser Indikation veröffentlichten Beschluss (4)
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 (5)
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 (5)
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer <24 Wochen	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung und aktuellen Verfahren (6, 28)

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, Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (5)
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: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); 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 (29, 30). 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, das EU Clinical Trials Register (EU-CTR;) und das Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce), das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Guselkumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 16.04.2025). 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 in EMA Clinical Data (Suchportal der EMA) 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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 (TREMIFYA[®]) verwendet. Die Suchergebnisse werden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. Relevante randomisierte kontrollierte Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-15 dargestellt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) 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 4-20) 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 4-4) durch zwei 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 4-20) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) 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 4-20) 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 4.3.1.1.2 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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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.

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.

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.

4.2.5.2 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

Demographische Charakteristika

GALAXI 1

Für die Studie GALAXI 1 sind die Baselinecharakteristika der Primären Analysepopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt, die Baselinecharakteristika der Randomisierten-Analysepopulation sind in Anhang 4-K dargestellt.

Für die Studie GALAXI 1 werden folgende zu Studienbeginn erhobenen demographische Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Region
- Gewicht (kg)
- Größe (cm)

GALAXI 2/GALAXI 3 (einschließlich gepoolte Analysen)

Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden folgende zu Studienbeginn erhobenen demographische Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Region
- Gewicht (kg)
- BMI
- Größe (cm)
- Tabakkonsum

Krankheitsspezifische Charakteristika, Krankheitsgeschichte, Vor- und Begleittherapien*GALAXI 1*

Für die Studie GALAXI 1 werden folgende zu Studienbeginn erhobene krankheitsspezifischen Charakteristika dargestellt:

- Dauer des MC (in Jahren)
- CDAI Score
- PRO-2
- SES-CD Score
- Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD-Score
- CRP-Konzentration (mg/L)
- CRP-Wert >3 mg/L
- Fäkales Calprotectin (µg/g)
- Fäkales Calprotectin >250 µg/g
- Fäkales Calprotectin >250 µg/g und CRP-Wert >3 mg/L
- IBDQ
- Stuhlfrequenz >3
- Abdominelle Schmerzen >1
- Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerzscore >1
- Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung
- Teilnehmer mit ≥ 1 offenen oder drainierenden Fistel

Es werden für die Studie GALAXI 1 folgende Angaben zur MC-bezogenen Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände gemacht:

- Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt
- MC-bedingte Komplikationen

Es werden für die Studie GALAXI 1 folgende Angaben zu Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline gemacht:

- Anzahl der Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline
- Einnahme immunmodulierender Medikamente
- Einnahme oraler Aminosalicylate
- Einnahme von Antibiotika
- Einnahme oraler Kortikosteroide
- Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid und Beclomethason) (mg)
- Budesonid Dosis (mg)
- Beclomethason Dosis (mg)

Es werden für die Studie GALAXI 1 folgende Angaben zur Vortherapie zur Behandlung des MC gemacht:

- Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva
- Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit bei Kortikosteroiden
- Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit bei Immunsuppressiva
- Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC

GALAXI 2/GALAXI 3 (einschließlich gepoolte Analysen)

Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden folgende zu Studienbeginn erhobene krankheitsspezifischen Charakteristika dargestellt:

- Dauer des MC (in Jahren)
- CDAI Score
- SES-CD Score
- Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD-Score
- CRP-Konzentration (mg/L)
- CRP-Wert $>/\leq 3$ mg/L
- Fäkales Calprotektin ($\mu\text{g/g}$)
- Fäkales Calprotektin $>/\leq 250$ $\mu\text{g/g}$
- Fäkales Calprotektin >250 $\mu\text{g/g}$ und CRP-Wert >3 mg/L
- IBDQ
- Stuhlfrequenz >3
- Abdominelle Schmerzen >1
- Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerzscore >1
- Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung
- Teilnehmer mit ≥ 1 offenen oder drainierenden Fistel

Es werden für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 folgende Angaben zur MC-bezogenen Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände gemacht:

- Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt
- MC-bedingte Komplikationen

Es werden für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 folgende Angaben zu Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline gemacht:

- Anzahl der Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline
- Einnahme immunmodulierender Medikamente
- Einnahme oraler Aminosalicylate
- Einnahme von Antibiotika
- Einnahme oraler Kortikosteroide
- Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid und Beclomethason) (mg)
- Budesonid Dosis (mg)
- Beclomethason Dosis (mg)

Es werden für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 folgende Angaben zur Vortherapie zur Behandlung des MC gemacht:

- Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva
- Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit bei Kortikosteroiden
- Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit bei Immunsuppressiva
- Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erhobenen Endpunkte findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden die folgenden Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt:

Tabelle 4-5: Liste der im Dossier dargestellten Endpunkte und Operationalisierungen

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	Erhebung im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit (<i>UE, die zum Tod führten</i>)
Morbidität	
Mukosaheilung	<i>Endoskopisches Ansprechen:</i> Eine mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores im Vergleich zu Baseline oder ein SES-CD Score von ≤ 2. <i>Endoskopische Remission:</i> Ein SES-CD Score von ≤ 2. <i>Endoskopische Heilung:</i> Das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolonischen Darmsegmenten.
Fisteln	<i>Fistelfreiheit (post hoc):</i> Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48. • <i>Fistel Ansprechen:</i> Eine um ≥ 50 % Reduzierung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln im Vergleich zu Baseline zu Woche 48 bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline. • <i>Vollständiges Fistelansprechen:</i> Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48, bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline.

(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	GALAXI 1: <i>Gesamtrate des Aufsuchens einer Notaufnahme/Hospitalisierungen (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus jeglichen Gründen bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden (einschließlich Operationen). <i>Zeit bis zum ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen). Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte medizinische Interventionen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 eine MC-bedingte medizinische Intervention hatten. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten medizinischen Intervention bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten medizinischen Intervention. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>MC-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierungen und/oder MC-bedingten Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus MC-bedingt bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zum ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung und/oder</i>

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	<i>der ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten MC-bedingten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 einen MC-bedingt hospitalisiert wurden. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Hospitalisierung. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.
Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
Klinische Remission und Kortikosteroidfreiheit	<i>Anhaltende PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline bei $\geq 80\%$ aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 (entspricht mindestens 8 von 10 Erhebungen), immer einschließlich der Erhebung zu Woche 48. <i>PRO-2 Remission:</i> Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. • <i>Abdomineller Schmerz:</i> Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	• <i>Stuhlfrequenz</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Erhalt von Kortikosteroiden zu Woche 48. <i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline, die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 48 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben.
EQ-5D VAS	<i>EQ-5D VAS</i> : Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Patient's Global Impression of Severity (PGIS)	GALAXI 1: <i>PGIS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>PGIS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Patient's Global Impression of Change (PGIC)	GALAXI 1: <i>PGIC</i>: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. GALAXI 2, GALAXI 3: <i>PGIC</i>: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Bristol Stool Form Scale (BSFS)	<i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um ≥ 2</i>: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um ≥ 2 zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um ≥ 2</i>: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um ≥ 2 zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Abdominal Pain NRS (AP-NRS)	<i>AP-NRS</i> : Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	<i>Verbesserung des IBDQ Gesamtscores</i> : Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	<i>Verbesserung der IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i>
PROMIS-29	GALAXI 1: PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i>): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>PROMIS-29 Schmerz NRS: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i> GALAXI 2/GALAXI 3: PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten</i>): Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>PROMIS-29 Schmerz NRS: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i> <i>PROMIS-29 PCS und MCS: Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i>
PROMIS Fatigue Short Form-7a	GALAXI 1: <i>PROMIS Fatigue SF-7a: Eine Verbesserung um $\geq 8,07$ Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i> GALAXI 2/GALAXI 3: <i>PROMIS Fatigue SF-7a: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i>
PROMIS Fatigue Short Form-5a ^b	GALAXI 2/GALAXI 3: <i>PROMIS Fatigue SF-5a: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.</i>
Sicherheit und Verträglichkeit	
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

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	UE ohne erkrankungsbedingte Ereignisse: • Gesamtrate der UE • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen • UE, die zum Tod führen 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 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 GALAXI 1: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten GALAXI 2/3: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche)

Kategorie	Patientenrelevante Endpunkte ^a
	• Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • 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
a: Wenn nicht anders angegeben gelten die Angaben für GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3 und die gepoolten Analysen übereinstimmend. b: Für GALAXI 1 ist die Auswertung des PROMIS Fatigue Short Form 5a nicht vorgesehen. Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>); BSFS: Bristol Stool Form Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HLT: Übergeordneter Begriff (<i>High Level Term</i>); IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Event</i>); MC: Morbus Crohn; MCS: Mentaler Summenscore (Mental component score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcome Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); SMQ: Standardised MedDra Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala	

4.2.5.2.2.1 Mortalität

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

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Mortalität die *UE, die zum Tod führten* als Operationalisierung herangezogen. Die Auswertung erfolgt für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie die gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der Safety-Population (s. Abschnitt 4.2.5.2.3).

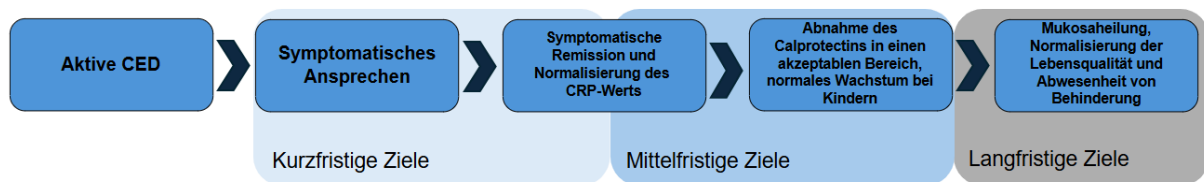
4.2.5.2.2.2 Morbidität

Charakteristisch für die MC-Erkrankung sind das Auftreten typischer Symptome wie Bauchschmerzen und Durchfälle zusammen mit einer objektiv nachweisbaren, diskontinuierlichen Entzündung im Gastrointestinaltrakt, die transmural durch alle Gewebsschichten verläuft (13, 18). Die am häufigsten betroffene Bereiche bei MC sind das Ileum und der Dickdarm (31, 32). Die Ziele in der Behandlung des MC setzen sich daher aus verschiedenen Bausteinen zusammen und berücksichtigen dabei sowohl die zeitliche Komponente der Therapie (Induktion vs. Erhaltung) als auch die individuelle Situation und Präferenzen des Patienten sowie potenziell prognostische Aspekte (13) (14). Insbesondere kurz- und mittelfristig stehen dabei gemäß den *Selecting therapeutic targets for IBD* (STRIDE)-Empfehlungen der *International Organisation of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) das klinische bzw. 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 (14) (vgl. Abbildung 4-1). Die deutsche S3-Leitlinie definiert über die reine klinische Remission hinaus die steroidfreie Remission als ein wichtiges Therapieziel im MC. Langfristig gelten zudem die Mukosaheilung, als objektiver Indikator einer möglichst weitreichenden Abheilung der Darmmukosa, eine Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Reduktion von Operationen und Hospitalisierungen sowie anderen möglichen MC-bedingten Komplikationen als zentrale Therapieziele bei MC (13, 14). Insgesamt spiegeln die Therapieziele im MC die Komplexität und Mehrdimensionalität der MC-Erkrankung wider. Das Erreichen der kurz- und langfristigen Therapieziele ist gleichbedeutend mit einer weitreichenden Eindämmung der Entzündungsaktivität.

Im vorliegenden Dossier werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte zur Mukosaheilung sowie zu Fisteln und MC-bedingten Hospitalisierungen und Operationen dargestellt. Die Endpunkte zur klinischen bzw. symptomatischen Remission und Verbesserung der Symptomatik, zur steroidfreien Remission und weiteren patientenberichteten Endpunkten sind im Abschnitt „Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ aufgeführt.

4.2.5.2.2.1 Mukosaheilung

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 (14, 33, 34). Die Mukosaheilung wurde daher in den STRIDE-Empfehlungen sowohl in der ersten Version von 2015 (STRIDE-I) (35) 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: (14)

Abbildung 4-1: STRIDE-Empfehlungen

Die Mukosaheilung ist ein langfristiges Therapieziel im MC, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, sowohl die klinische Symptomatik als auch objektive Parameter wie die endoskopische Krankheitsaktivität zur Bewertung des Therapieerfolgs zu berücksichtigen (13), da die klinisch erfasste bzw. vom Patienten berichtete Remission häufig keine ausreichende Begrenzung der entzündlichen Aktivität widerspiegelt. Die Beurteilung der Mukosaheilung bzw. das Abheilen von Ulzerationen stellt daher neben den von Patienten direkt berichteten Symptomen eine weitere eigenständige, patientenrelevante Dimension in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Wirksamkeit von Therapien bei MC dar.

Operationalisierung

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erfolgt die Erfassung der entzündlichen Aktivität der Darmschleimhaut bei allen Studienteilnehmern im Rahmen einer Video-Ileokoloskopie beim Screening und in den Wochen 12 und 48 sowie in der Langzeitanschlussstudie. Die Beurteilung der Verbesserung der entzündlichen Aktivität erfolgt für die Endpunkte *Endoskopisches Ansprechen* und *Endoskopische Remission* anhand des *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex zur Beurteilung der Mukosabeschaffenheit, der 2004 von Daperno et al. entwickelt und validiert wurde (36). Zuvor gab es lediglich einen validierten endoskopischen Aktivitätsindex (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, CDEIS), der kompliziert und zeitaufwendig zu erheben war. Ziel war daher die Entwicklung eines einfachen, schnell anwendbaren endoskopischen Aktivitätsindex, der sich für die klinische Routine eignet (36). Der SES-CD basiert auf der Beurteilung von 4 endoskopischen Komponenten:

- Vorhandensein bzw. Größe der Ulzerationen
- Ausdehnung der Ulzerationen bzw. ulzerierte Oberfläche
- Ausdehnung weiterer Läsionen bzw. entzündete Oberfläche
- Stenosen

Die Beurteilung ist jeweils bezogen auf eins von fünf definierten Darmsegmenten (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum). Für jedes der fünf Darmsegmente werden für die 4 endoskopischen Komponenten Punkte zwischen 0 und 3 vergeben (Tabelle 4-6) und anschließend summiert. Somit kann jede Komponente maximal 15 Punkte erreichen mit der Ausnahme der Komponente „Stenosen“, die maximal 11 Punkte erreichen kann, da eine nicht passierbare Verengung nur einmal erfasst werden kann. Die Summe der 4 Einzelkomponenten ergibt den gesamten SES-CD Score, der somit Werte zwischen 0 und 56 annehmen kann. Höhere Werte weisen auf eine schwerere Erkrankung hin (36, 37).

Tabelle 4-6: SES-CD Score

	Ileum	Kolon rechts	Kolon transversal	Kolon links	Rektum	Gesamt
1. Vorhandensein/Größe der Ulzerationen^a	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	max. 15
2. Ausdehnung der Ulzerationen^b	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	max. 15
3. Ausdehnung weiterer Läsionen^c	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	max. 15
4. Stenosen^d	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	max. 11
Gesamt: 1 + 2 + 3 + 4 =						SES-CD: max. 56
a: 0 = keine Ulzera; 1 = Aphten (bis 0,5 cm); 2 = größere Ulzera (bis 2 cm); 3 = sehr große Ulzera (> 2 cm) b: 0 = keine Ulzera; 1 = < 10%; 2 = 10-30%; 3 = >30 % c: 0 = Segment nicht betroffen; 1 = <50%; 2 = 50-75%; 3 = >75% d: 0 = keine Stenose; 1 = 1 Stenose, passierbar; 2 = multiple Stenosen, passierbar; 3 = nicht passierbare Stenosen Abkürzungen: SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: Modifiziert nach (36)						

Im vorliegenden Dossier wird die Mukosaheilung über die folgenden Operationalisierungen abgebildet:

GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3:

- *Endoskopisches Ansprechen:* Eine mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores im Vergleich zu Baseline oder ein SES-CD Score von ≤ 2 .
- *Endoskopische Remission:* Ein SES-CD Score von ≤ 2 .

- *Endoskopische Heilung*: Das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolonalen Darmsegmenten.

Die Analyse der Endpunkte *Endoskopisches Ansprechen*, *Endoskopische Remission* und *Endoskopische Heilung* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Wie eingangs beschrieben, handelt es sich bei der Mukosaheilung um ein langfristiges Therapieziel im MC, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet. Sie adressiert somit ein für die MC-Erkrankung charakteristisches Merkmal. Dies spiegelt sich insbesondere in den STRIDE-II-Empfehlungen wider (14), aber auch die deutsche S3-Leitlinie und die ebenfalls für den deutschen Versorgungskontext relevante Leitlinie der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) betrachten die endoskopisch und somit objektiv erfasste Reduzierung der Entzündungsaktivität als wichtiges, für Patienten relevantes Therapieziel im MC bzw. den CED allgemein (15).

Die klinisch erfasste bzw. vom Patienten berichtete Remission spiegelt häufig keine ausreichende Begrenzung der entzündlichen Aktivität wider (11, 12). Studien haben gezeigt, dass bis zur Hälfte der Patienten in klinischer Remission nach wie vor Zeichen einer aktiven Erkrankung in der Endoskopie zeigen (11). Eine aktuelle Analyse zu den PRO-2 Komponenten „Stuhlfrequenz“ und „abdomineller Schmerz“ zeigt ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen der jeweiligen Komponente und der über den SES-CD erfassten Krankheitsaktivität sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 52 (38). Dies bestätigt noch einmal, dass nicht automatisch von den beiden patienten-berichteten Symptomen auf die mukosale Entzündungsaktivität geschlossen werden kann. Es müssen beide Aspekte berücksichtigt werden, um die Krankheitsaktivität ganzheitlich zu erfassen. Die Analyse basiert auf Daten der Studie VIVID-1, die ebenfalls im Anwendungsgebiet „mittelschwerer bis schwerer aktiver MC“ und in einem zu den GALAXI-Studien vergleichbaren Setting durchgeführt wurde, weshalb von einer guten Übertragbarkeit der Erkenntnisse ausgegangen wird (38). Eine Erfassung der entzündlichen Aktivität durch bildgebende Verfahren, insbesondere endoskopische Untersuchungen, bildet daher das Krankheitsgeschehen über die symptomatische Krankheitsaktivität hinaus ab. Dies ist ebenfalls in den Empfehlungen der Zulassungsbehörde zur Entwicklung neuer Arzneimittel im MC reflektiert, die empfiehlt, Symptome und objektive Entzündungsaktivität unabhängig voneinander als co-primäre Endpunkte zu erheben und signifikante Effekte in beiden Dimensionen fordert (39). Die objektive Beurteilung der Mukosaheilung bzw. das Abheilen von Ulzerationen stellt daher, neben den von Patienten direkt berichteten Symptomen, eine weitere eigenständige, patienten-relevante Dimension in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Wirksamkeit von Therapien bei MC dar.

Die Erfassung der intestinalen Entzündungsaktivität stellt im deutschen Versorgungskontext eine Standarduntersuchung zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz (12, 13). Der SES-CD Score ist wie eingangs beschrieben ein häufig eingesetzter und einfach anzuwendender Score zur Ermittlung des Schweregrades und der Ausbreitung von Ulzerationen und anderen Läsionen sowie dem Vorhandensein und der Art von Verengungen im Darm (i. d. R. Stenosen/Strikturen) (13, 36, 37). Das Vorhandensein und die Größe sowie die Ausdehnung der Ulzerationen und anderen Läsionen bzw. der Bedeckungsgrad sowie das Vorhandensein und die Art von Verengungen im Darm (i. d. R. Stenosen/Strikturen) werden jeweils für die Darmsegmente Rektum, Sigma und Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens und terminales Ileum mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer bzw. nicht passierbar) bewertet (Tabelle 4-6).

Validität

Die Beurteilung der endoskopisch erhobenen Befunde wird in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zentral und nach Behandlung und Erhebungszeitpunkt verblindet durchgeführt (40), sodass eine einheitliche und neutrale Bewertung sichergestellt ist. Durch eine vollständige Ileokoloskopie (Spiegelung des Dickdarms und des Anteils des Dünndarms) kann die typischerweise durch den MC befallenen Schleimhaut nahezu komplett beurteilt werden. Der SES-CD wird regelmäßig in klinischen Studien zur Bestimmung des Grads der Mukosaheilung für Patienten mit MC erfasst (14, 41-43) und sowohl von der deutschen S3-Leitlinie als auch von der EMA neben dem CDEIS als validiertes Instrument zur Erfassung des Ausmaßes der Entzündung der Mukosa vorgeschlagen (13, 39). Für das *Endoskopische Ansprechen* hat sich in der Literatur die Definition als mindestens 50%-ige Verbesserung des SES-CD Scores etabliert (14, 44). Für die endoskopische Remission/endoskopische Heilung, auch als Mukosaheilung bezeichnet, gibt es aktuell keinen abschließenden Konsens hinsichtlich des Cut-off Werts bzw. der Definition. In einem systematischen Review, das im Rahmen der Erstellung der STRIDE-II Empfehlungen durchgeführt wurde, wurden überwiegend Studien identifiziert, die einen SES-CD Score ≤ 2 oder das vollständige Fehlen von Ulzerationen zur Operationalisierung der *Endoskopischen Remission/Endoskopischen Heilung* heranziehen und die STRIDE-II Empfehlungen listen beide Definitionen als präferiert (14). Diese Definitionen werden auch von der IOIBD befürwortet (44). Da diese Definitionen zudem die stringentesten Varianten darstellen und das Erfüllen anderer Cut-offs (wie beispielsweise ein SES-CD Score von ≤ 4) voraussetzen, werden sowohl ein SES-CD Score ≤ 2 als auch das vollständige Fehlen von Ulzerationen als für die Nutzenbewertung valide und geeignet eingeschätzt.

4.2.5.2.2.2 Fisteln

Schätzungsweise bis zu 40% der MC-Patienten entwickeln während ihres Lebens mindestens eine Fistel (45). Fisteln stellen damit eine der häufigsten Komplikation des MC dar (13, 18). Sie können sich bspw. als perianale, enterokutane oder enterovaginale Fisteln manifestieren. Fisteln schränken die Lebensqualität der Patienten deutlich ein, gleichzeitig gibt nur begrenzte medikamentöse und chirurgische Therapieoptionen für diese Manifestation der MC-Erkrankung. Fisteln bedürfen daher spezieller Abklärung und Behandlung (13). Die

Untersuchung auf bzw. von vorhandenen Fisteln wird bei allen Studienteilnehmern der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zu Baseline und im Verlauf der Studie durchgeführt. Bei Studienteilnehmern mit fistulierender Erkrankung wird das Schließen der Fisteln erfasst. Enterokutane (z. B. perianal und abdominell) Fisteln werden dann als nicht mehr ableitend (d. h. geschlossen) betrachtet, wenn auch bei leichter Druckausübung keine Fisteldrainage mehr stattfindet. Rektovaginale Fisteln werden basierend auf entweder einer körperlichen Untersuchung oder bei Abwesenheit relevanter Symptome als geschlossen betrachtet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen für die Bewertung von Fisteln herangezogen:

GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3:

- *Fistelfreiheit (post-hoc)*: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48.
 - *Fistel Ansprechen*: Eine um $\geq 50\%$ Reduzierung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln im Vergleich zu Baseline zu Woche 48 bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline.
 - *Vollständiges Fistelansprechen*: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48, bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline.

Die Endpunkte *Fistel Ansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* zu Woche 48 sind für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 im jeweiligen statistischen Analyseplan präspezifiziert. Da diese Definitionen bei der Auswertung nicht die vollständige ITT-Population berücksichtigen, wurde für die Nutzenbewertung zusätzlich der Endpunkt *Fistelfreiheit* nachträglich ausgewertet. Die Definition ist analog zum präspezifizierten Endpunkt *Vollständiges Fistelansprechen* legt jedoch, unter der Annahme, dass grundsätzlich alle Patienten auch im Studienverlauf unter Risiko stehen, die gesamte ITT-Population zugrunde. Dies ist grundsätzlich möglich, da das Vorhandensein und die Untersuchung der Fisteln sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf bei allen Studienteilnehmern erfasst wird. Der Endpunkt *Fistelfreiheit* wird daher primär für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Die Darstellung der präspezifizierten Endpunkte erfolgt ergänzend.

Patientenrelevanz

Der Verlauf des MC ist typischerweise progressiv. Die chronische Entzündung führt dabei über die Zeit zu einem Fortschreiten der Erkrankung, was für die Patienten mit ernsthaften Komplikationen einhergeht, die die Funktion des GI-Trakts einschränken. Dazu gehören beispielsweise Fibrosen, Strikturen, Fisteln, Fissuren und Abszesse (46-50). Die Behandlung dieser Komplikationen ist komplex und erfordert häufig chirurgische Intervention (51). Fisteln können zudem ein Hinweis auf einen prognostisch schlechteren Erkrankungsverlauf sein (18). Die Symptome, die sich aus dem Vorhandensein von Fisteln ergeben, hängen von der

Lokalisation der Fistel ab: Durchfälle bei enteroenterischen Fisteln, Harnwegsinfektionen bei enterovesikulären oder enterourethralen Fisteln, Abgang von Stuhl über die Vagina bei enterovaginalen Fisteln oder das Ableiten von Magen- oder Darminhalt über die Haut bei enterokutanen Fisteln (18). Die Entwicklung von Fisteln im Erkrankungsverlauf beeinträchtigt dabei auch die Lebensqualität der Patienten mit MC. Eine Studie der *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations* (EFCCA) und nationalen Patientenvereinigungen in 2019 bei Patienten mit MC mit und ohne perianale Fisteln ergab, dass Patienten mit perianalen Fisteln (n = 532) stärker in ihrer Lebensqualität allgemein, ihrem Wohlbefinden, Beziehungen, Sozialleben und ihrer Arbeit beeinträchtigt waren als Patienten ohne perianale Fisteln (n = 288) (52). Die *Fistelfreiheit* stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet MC dar.

Validität

Die Erfassung der Entwicklung und des Neuauftretens von Fisteln werden in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 bei Screening sowie zu jedem Evaluationstermin (alle vier Wochen, zwischen Woche 0 und Woche 48) durch den Prüfarzt erfasst. Enterokutane (z. B. perianal und abdominell) Fisteln werden dann als nicht mehr ableitend (d. h. geschlossen) betrachtet, wenn auch bei leichter Druckausübung keine Fisteldrainage mehr stattfindet. Rektovaginale Fisteln werden basierend auf entweder einer körperlichen Untersuchung oder bei Abwesenheit relevanter Symptome als geschlossen betrachtet. Diese klinische Evaluation der Schließung von Fisteln entspricht dabei den Angaben der Leitlinie der ECCO-ESGAR zur Diagnose, Verlaufskontrolle und Erfassung von Komplikationen bei CED (12). Gemäß ECCO-ESGAR-Leitlinie existieren in der Literatur diverse Definitionen für die Fistelheilung (12). Die Evaluation der Fisteldrainage wurde bereits in verschiedenen Studien zur Beurteilung eingesetzt (53-55) und wird auch von der EMA als relevanter Endpunkt für die Bewertung von Fisteln betrachtet (39), eine größere Studie zur Validierung liegt bisher jedoch nicht vor (39). Auch die bei der Evaluation der Fisteln in den GALAXI-Studien genutzte Bewertung der durch Fisteln verursachten Symptomatik und die Anzahl der Fisteln werden in den Empfehlungen der EMA als relevante Parameter zur Bewertung von Fisteln genannt (39). Die Operationalisierung der *Fistelfreiheit* bzw. des *Vollständigen Fistelansprechens* spiegelt somit das vollständige Abheilen bzw. Nicht-Vorhandensein der Fisteln in der klinischen Evaluation sowie den vollständigen Rückgang der durch Fisteln verursachten Symptome wieder. Der Endpunkt wird in diesem Sinne als augenscheinvalide und damit als für die Nutzenbewertung geeignet eingeschätzt.

4.2.5.2.2.3 (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden die (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfasst und im eCRF dokumentiert. Da im eCRF der Studie GALAXI 1 der Zusammenhang zwischen MC und der Hospitalisierung bzw. des Aufsuchens einer Notaufnahme nicht erfasst wurde, wird für diese Studie entsprechend des SAPs die Gesamtrate der Hospitalisierungen ausgewertet.

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

GALAXI 1:

- *Gesamtrate des Aufsuchens einer Notaufnahme/Hospitalisierungen (einschließlich Operationen) bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus jeglichen Gründen bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden (einschließlich Operationen).
- *Zeit bis zum ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen) bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen). Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.
- *MC-bedingte medizinische Interventionen bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 eine MC-bedingten medizinischen Intervention hatten.
- *Zeit bis zur ersten MC-bedingten medizinischen Intervention bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten medizinischen Intervention. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.
- *MC-bedingte Operationen bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden.
- *Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.

GALAXI 2/GALAXI 3:

- *MC-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierungen und/oder MC-bedingte Operationen bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die MC-bedingt bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder MC-bedingt operiert wurden.
- *Zeit bis zum ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten MC-bedingten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen, werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.
- *MC-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt hospitalisiert wurden. Hospitalisierungen sind definiert als „stationäre Aufnahme ins Krankenhaus“ („*Hospital Inpatient Department*“) oder „Intensivstation“ („*Intensive Care Unit*“), entsprechend der Dokumentation im eCRF-Bogen zu Kontakten mit ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen („*Medical Encounters Inpatient/Outpatient*“).
- *Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Hospitalisierung. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Hospitalisierungen sind definiert als „stationäre Aufnahme ins Krankenhaus“ („*Hospital Inpatient Department*“) oder „Intensivstation“ („*Intensive Care Unit*“), entsprechend der Dokumentation im eCRF-Bogen zu Kontakten mit ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen („*Medical Encounters Inpatient/Outpatient*“).
- *MC-bedingte Operationen bis Woche 48:* Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden.
- *Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:* Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.

Patientenrelevanz

Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie umfassen die Therapieziele des MC über die reine klinische Remission hinausgehend insbesondere eine steroidfreie klinische Remission, eine normale Lebensqualität und eine Reduktion MC-bedingter Komplikationen (13). Im Langzeitverlauf geht MC häufig mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher, die, wie beschrieben, häufig eine Hospitalisierung und Operationen notwendig machen (18). Hospitalisierungen gehen außerdem mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (18). Aus einer prospektiven populationsbasierten Studie (Epi-IBD-Studie), die 488 MC-Patienten aus 29 europäischen Zentren einschließt, geht hervor, dass 36 % der MC-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung hospitalisiert werden mussten. Dabei standen 38% der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit einer Operation. Im Median erfolgte die erste Hospitalisierung bereits sechs Monate nach Diagnose. 22 % der MC-Patienten in der Studie benötigten eine Operation, davon 13% bereits im ersten Jahr nach Diagnose (56). Hospitalisierungen werden vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und zur Bewertung herangezogen (57-59)

Validität

Die Erfassung der (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen erfolgt in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und wird im eCRF dokumentiert. Es fließen ausschließlich Ereignisse bis Woche 48 bzw. bei Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs in die Auswertungen ein (60).

Die Erfassung der Hospitalisierungen und des Aufsuchens einer Notaufnahme unterscheiden sich dabei zwischen GALAXI 1 und GALAXI 2/3: In der Studie GALAXI 1 wird der eCRF-Bogen zu Kontakten mit medizinischen Einrichtungen („*Medical Encounters*“) verwendet. Zusätzlich werden Ereignisse als Hospitalisierung bzw. das Aufsuchen einer Notaufnahme gezählt, wenn auf dem eCRF-Bogen zu MC-bedingten Operationen und Eingriffen („*Crohn's Disease Related Surgeries and Procedures*“) „stationär“ („*inpatient*“) angekreuzt wurde oder wenn ein AE in einer Hospitalisierung resultierte. In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wird der eCRF-Bogen zu Kontakten mit ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen („*Medical Encounters Inpatient/Outpatient*“, GALAXI 2/GALAXI 3) im eCRF ergänzt, der zusätzlich abfragt, ob das Ereignis MC-bedingt war oder nicht. Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 kann daher in der Auswertung eine entsprechende Präzisierung der Definition auf MC-bedingte Ereignisse vorgenommen werden. Die Beurteilung, ob ein Ereignis im Sinne des Endpunkts MC-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 Erfassung der MC-bedingten Operationen und Eingriffe erfolgte in den 3 Studien gleichermaßen über den eCRF-Bogen zu MC-bedingten Operationen und medizinischen Interventionen („*Crohn's Disease Related Surgeries and Procedures*“).

Operationen sind dabei als Ereignisse definiert, die mit einem Versagen der Behandlung assoziiert sind. *Medizinische Interventionen* sind im Unterschied dazu Ereignisse, die nicht als Behandlungsversagen gewertet werden (61). Hospitalisierungen und Operationen werden ab Woche 0 bis Woche 48 gemäß Protokoll bei jeder Visite, also alle 4 Wochen, sowie zur SID- und FES-Visite (falls relevant) erfasst.

4.2.5.2.2.3 Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 PRO-2 Remission und Kortikosteroidfreiheit

Die Klinische bzw. symptomatische Remission (PRO-2 Remission) sowie die Kortikosteroid-freie klinische/symptomatische Remission und deren Erhaltung stellen zentrale Therapieziele für die Behandlung des MC dar (14).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen der Klinischen Remission herangezogen:

GALAXI 1, GALAXI 2/GALAXI 3:

- *Anhaltende PRO-2 Remission:* Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 , und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1 , und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline bei $\geq 80\%$ aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 (entspricht mindestens 8 von 10 Erhebungen), immer einschließlich der Erhebung zu Woche 48.
- *PRO-2 Remission:* Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 , und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1 , und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48.
 - *Abdomineller Schmerz:* Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1 , und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48.
 - *Stuhlfrequenz:* Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48.
- *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission:* Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 , und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1 , und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Erhalt von Kortikosteroiden zu Woche 48.
- *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission:* Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3 , und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1 , und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline, die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 48 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben.

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 ist zusätzlich die *30-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* präspezifiziert. Aus den Studienberichten ist ersichtlich, dass die Ergebnisse mit der Operationalisierung *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* identisch (GALAXI 1) bzw. nahezu identisch (GALAXI 2/GALAXI 3) sind (7-9). Zudem handelt es sich bei der *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* um die stringendere Operationalisierung. Es ergibt sich somit kein Mehrwert gegenüber den o. g. Definitionen, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Darstellung verzichtet wird.

Die Analyse der Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission*, *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*), *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Anhaltende PRO-2 Remission und PRO-2 Remission

Die Verwendung des PRO-2 zur Bewertung der Verbesserung der MC-bedingten Symptome wird sowohl von der EMA als auch in den STRIDE-II Empfehlungen empfohlen (14, 39). Im Verfahren zu Risankizumab im gleichen Anwendungsgebiet wurde der PRO-2 ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen (62, 63).

Der PRO-2 besteht aus den ungewichteten Komponenten des CDAI „abdomineller Schmerz“ und die Anzahl sehr weicher oder flüssiger Stuhlgänge (folgend: „Stuhlfrequenz“), die über ein täglich geführtes Patiententagebuch erhoben werden. Es wird jeweils über sieben Tage der Mittelwert gebildet.

Der CDAI basiert auf 8 klinischen Variablen, die mit MC assoziiert sind. Diese umfassen EIM, abdominelle Masse, Gewicht, Hämatokrit, die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle, Bauchschmerzen, die Einnahme von Antidiarrhoika oder Opioiden sowie das allgemeine Wohlbefinden (vgl. Tabelle 4-7). Die einzelnen Variablen werden vom Patienten über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Patiententagebuch festgehalten. Für die Berechnung des CDAI werden die einzelnen Variablen des CDAI mit einem entsprechenden Faktor multipliziert und anschließend summiert (64). Höhere CDAI-Werte deuten auf eine stärkere Krankheitsaktivität hin (65). Eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität ist definiert mit einem CDAI >220 Punkten (66). Die klinische Remission ist durch einen Score von <150 Punkten gekennzeichnet.

Tabelle 4-7: CDAI-Score

Klinische Variable/Labor Parameter	Gewichtungsfaktor
Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen)	Summe der 7 Tage x 2
Abdominelle Schmerzen bewertet nach Schwere: 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen)	Summe der 7 Tage x 5
Allgemeines Wohlbefinden (pro Tag in einem Zeitraum von 7 Tagen): 0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar	Summe der 7 Tage x 7
Anzahl der 6 zusätzlichen Untersuchungsbefunde 0 = nein, 1 = ja • Arthritis/Arthralgia • Iritis/Uveitis • Erythema nodosum/Pyoderma gangrenosum/Aphte • Analfissuren, Fisteln, Abszesse • Andere Fisteln • Fieber über 37,8°C in den letzten 7 Tagen	x 20
Verwendung von Antidiarrhoika (mind. einmal während der vergangenen 7 Tage) ODER Verwendung von Opiaten: 0 = nein, 1 = ja	x 30
Befund einer abdominellen Masse: 0 = keine, 2 = fraglich, 5 = sicher	x 10
Hämatokrit (Abweichung vom Normwert in %) Normwert: Männer = 47, Frauen = 42	x 6
Körpergewicht (Standardgewicht – tatsächliches Körpergewicht)/Standardgewicht x 100 (Wenn der errechnete Wert unter -10 liegt, wird -10 eingetragen)	x 1
Quelle: (64)	

Patientenrelevanz

Abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle gehören zu den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen des MC und stellen damit Leitsymptome des MC dar (18, 67). Das Ausmaß der Symptome hat dabei einen erheblichen Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden und den Alltag der Patienten (14, 68). Mit dem PRO-2 gibt der Patient selbst Auskunft über die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch diese zentralen Symptome. Die Operationalisierung der *PRO-2 Remission* entspricht dabei einer weitgehenden Symptommfreiheit. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 *PRO-2 Remission* zweifelsfrei gegeben und wurde darüber hinaus bereits im Verfahren zu Risankizumab im gleichen Anwendungsgebiet bestätigt (62, 63).

Ein zügige und anschließend anhaltende Remission gehört zu den wichtigsten Therapiezielen im MC (13, 14). Aufgrund der zuvor beschriebenen starken Auswirkungen der Symptomatik auf den Patienten, wird empfohlen, den Erfolg der Behandlung in Bezug auf die Symptomatik frühzeitig und anschließend regelmäßig zu erfassen (14). Die *Anhaltende PRO-2 Remission*, die eine anhaltende weitgehende Symptommfreiheit in Bezug auf die Leitsymptome des MC, abdominaler Schmerz und chronische Durchfälle, widerspiegelt, wird im vorliegenden Dossier als patienten-relevant betrachtet.

Validität

Die verwendeten Schwellenwerte für die Komponenten abdominaler Schmerz und Stuhlfrequenz entsprechen gemäß den STRIDE-II Empfehlungen der präferierten Operationalisierung der Klinischen Remission (14). Die Operationalisierung der *PRO-2 Remission* entspricht dabei einer weitgehenden Symptommfreiheit und wurde aufgrund dessen als solche in vergleichbarer Form bereits im Verfahren zu Risankizumab im gleichen Anwendungsgebiet zur Nutzenbewertung herangezogen und als valide bewertet (62, 63). Es werden gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 zum Umgang mit kombinierten Endpunkten (69) zusätzlich die Ergebnisse der beiden Subkomponenten separat berichtet.

Kortikosteroid-freie klinische Remission

Die *Kortikosteroid-freie klinische Remission* stellt gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein zentrales Therapieziel dar (13). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird insbesondere die *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* zu Woche 48 betrachtet. Ergänzend wird außerdem die *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* dargestellt.

Patientenrelevanz

Gemäß der aktuellen ECCO-Leitlinie und der deutschen S3-Leitlinie sind systemische Kortikosteroide zwar für die Induktion der Remission im MC geeignet, ihr Einsatz ist jedoch aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert (13, 15). Sie sollten daher selbst in der Induktionstherapie nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Alternativen zur Verfügung stehen. Von einem Einsatz als Erhaltungstherapie sollte gänzlich abgesehen werden (13, 15). Obwohl Budesonid eine im Vergleich zu den systemischen Kortikosteroiden nebenwirkungsärmere Option darstellt, ist auch diese nicht zur remissions-erhaltenden Erhaltungstherapie im MC geeignet (13, 15) und gemäß deutscher S3-Leitlinie bei oraler Verabreichung vom Therapieziel der steroidfreien Remission umfasst. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 hohe Relevanz der Kortikosteroidfreiheit für die Behandlung von Patienten mit MC im deutschen Versorgungskontext wurde zuletzt ausführlich im Nutzenbewertungsverfahren zu Risankizumab diskutiert (70) und im Beschluss zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen (62). In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 ist Kortikosteroidfreiheit zu Woche 48 definiert als „kein Erhalt von Kortikosteroiden“, d. h. orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason dipropionat. Letzteres kam in keiner der Studien als Begleittherapie zum Einsatz (7-10). Topische Steroide sind nicht von der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung umfasst. Die Patientenrelevanz ist damit für die *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* zweifelsfrei gegeben.

Validität

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die *Kortikosteroid-freie klinische Remission* operationalisiert als eine Kombination aus der *PRO-2 Remission* und der *Steroidfreiheit* (Steroide = 0) zu Woche 48. Dies entspricht dem Therapieziel der deutschen S3-Leitlinie, die die steroidfreie Remission als „*das Fehlen klinischer Zeichen oder Symptome einer aktiven Erkrankung definiert. Die steroidfreie Remissionserhaltung impliziert darüber hinaus, dass diese ohne systemische Steroide oder Budesonid (orale Einnahme) erhalten wird*“ (14). Die Validität der Schwellenwerte der *PRO-2 Remission* wird im voranstehenden Abschnitt ausführlich beschrieben. Eine vergleichbare Operationalisierung wurde bereits in der Nutzenbewertung zu Risankizumab zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen (62, 63). Die *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* gibt zusätzlich Auskunft über die anhaltende Kortikosteroidfreiheit. Insgesamt werden die vorgelegten Operationalisierungen daher als valide betrachtet.

4.2.5.2.2.3.2 EQ-5D VAS

Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten

zusammengesetzt. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (71), unter anderem für Deutschland (72).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Operationalisierung des *EQ-5D VAS* herangezogen:

GALAXI 1, GALAXI 2/GALAXI 3:

- *EQ-5D VAS*: Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für den *EQ-5D VAS* 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 *EQ-5D VAS* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Patientenrelevanz

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 EQ-5D VAS zweifelsfrei gegeben. Der mittels der EQ-5D VAS ermittelte Gesundheitszustand wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Avelumab (73)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (74). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt. Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (71). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität und Operationalisierung auf ebendiese. Die EQ-5D VAS wurde von König et al. in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und Short Form (SF)-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (75). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (75) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (76), Ösophaguskarzinom (77)).

4.2.5.2.2.3.3 PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue 5a

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. Bei den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden der PROMIS-29, der PROMIS Fatigue SF-7a und ergänzend der individuell zusammengestellte PROMIS Fatigue SF-5a 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 vier Items aus jeder der sieben 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. Zusätzlich haben Hays et al. (78) 2 Summenscores, den Physischen Summenscore (PCS) und den Mentalen Summenscore (MCS), die sich aus den Einzelergebnissen der PROMIS-29 v2.0 Domänen und der NRS zur Schmerzintensität ableiten, entwickelt. Im PCS liegt dabei eine stärkere Gewichtung auf Schmerz, körperlicher Funktion und der Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten und im MCS auf Depressivität und Angst. Hays et al. zeigen erste Ergebnisse, die die Validität und Reliabilität der Summenscores unterstützen (78). Die Summenscores des PROMIS-29 v2.0 weisen eine hohe Korrelation mit den entsprechenden Summenscores des SF-36 auf. Ein wesentlicher Unterschied zum PCS und MCS des SF-36 ist, dass PCS und MCS des PROMIS-29 nach Hays et al. miteinander korreliert sein dürfen, sodass die zugrundeliegenden Skalen und die sich daraus ergebenden Summenscores konsistent zueinander sind. (78)

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 im PROMIS-Manual (79) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird (79), ist im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 folgenden Operationalisierungen des PROMIS-29 herangezogen:

GALAXI 1:

- PROMIS-29 Domänen (*Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten*): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
- *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS*: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

GALAXI 2/GALAXI 3:

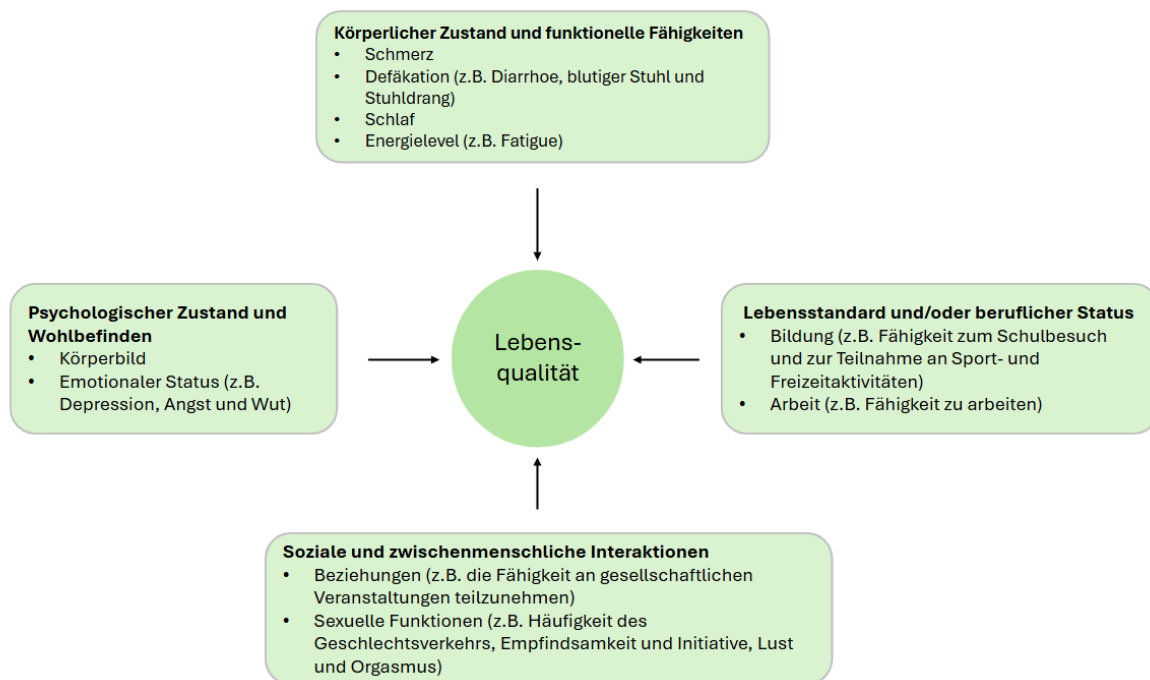
- PROMIS-29 Domänen (*Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten*): Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
- *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS*: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
- *PROMIS-29 PCS und MCS*: Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. 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 (79). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens, insbesondere zur Herleitung der Schwellenwerte für PCS und MCS siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (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 Fatigue, Schmerzbeeinträchtigung, physische Funktion, 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. (68), 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“ (68).

Patientenrelevanz

Chronische Krankheitssymptome, unvorhersehbare Schübe, das junge Alter der Patienten bei Diagnose und die Morbidität, die mit einer MC-Erkrankung einhergehen, können einen starken Einfluss auf das physische und psychologische Wohlergehen, tägliche Aktivitäten, die Fähigkeit zu lernen bzw. zu arbeiten und zwischenmenschliche Beziehungen der Patienten haben (18) (siehe Abbildung 4-2). MC hat somit einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (16, 17). Insbesondere Patienten mit einer aktiven MC-Erkrankung, vor allem bei moderaten bis schweren Symptomen, haben eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten in Remission oder einer milden Symptomatik (16-18, 20-23, 80). Die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt daher ein wesentliches langfristiges Therapieziel in der Behandlung der CED dar (18).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (18)

Abbildung 4-2: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei MC (nach Roda et al. 2020)

Die Relevanz der einzelnen im PROMIS-29 enthaltenen Domänen für Patienten mit MC ergibt sich aus zahlreichen Untersuchungen zur Symptomatik und Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation (14, 18, 20, 68, 81-83). 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 (27) 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 sowie den daraus entwickelten physischen und mentalen Summenscore 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 (84). Bei den in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 Erythematoses bestätigt (85-89). Auch für Patienten mit CED wurde die Validität des PROMIS-29 untersucht (81, 82, 90). 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 (81). 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 (91). Im Unterschied zu den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 wurde in der Studie von Kappelman et al. die Domäne „Zufriedenheit mit der sozialen Rolle“, die im PROMIS-29 v1.0 verwendet wird, genutzt. Für die Domäne physische Funktion und die NRS zur Schmerzintensität, die in Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erhoben wurden, liegen keine Ergebnisse vor. Die anderen Domänen wurden identisch zu den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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. (90) 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 Colitis Ulcerosa die Inhaltsvalidität und psychometrischen Eigenschaften des PROMIS-29 für Patienten mit CED vorgenommen (92). Die Ergebnisse sind publiziert (82). 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 Inhaltsvalidität 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 (82). 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 (92).

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-2-Studien GALAXI 1 (NCT03466411, MC), VEGA (NCT03662542, CU) und der QUASAR-Induktionsstudie 1 (NCT04033445, CU) ein. 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 (82).

Kurzfragebögen aus dem PROMIS-System wurden bereits in verschiedenen Indikationen als valide Messinstrumente zur Nutzenbewertung herangezogen (84, 93). Insgesamt handelt es sich beim PROMIS-29 v2.0, einschließlich PCS und MCS 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 mit 4 Items liefert der PROMIS Fatigue SF-7a zusätzliche Informationen, um die Schwere der Fatigue, einschließlich Fatigue-bezogener Symptome und Fatigue-bezogener Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten, zu bewerten (94).

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 im PROMIS-Manual (94) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Der Vorteil des von HealthMeasures Scoring Service online zur Verfügung gestellten Tools, dass besser mit fehlenden Werten umgegangen wird (94), ist im vorliegenden Fall nicht relevant, da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 werden die folgenden Operationalisierungen des PROMIS Fatigue SF-7a herangezogen:

GALAXI 1:

- *PROMIS Fatigue SF-7a*: Eine Verbesserung um $\geq 8,07$ Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

GALAXI 2, GALAXI 3:

- *PROMIS Fatigue SF-7a*: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. 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 (79). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (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 (95). Sie kann die Lebensqualität sowie den Alltag der Patienten erheblich negativ beeinflussen (67, 96, 97) und zählt zu den CED-Symptomen mit den stärksten Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CED (13, 67, 95, 96). Damit trägt die Fatigue wesentlich zur Symptomlast der Patienten mit CED bei (13, 67). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher, dass Fatigue-Symptome regelmäßig erfragt werden sollten (13). Im Beratungsgespräch vom 20. Juli 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-091) wurde die Fatigue als patienten-relevanter Endpunkt in der Indikation MC bestätigt (28). Mit dem PROMIS Fatigue SF-7a gibt der Patient selbst Auskunft über die Beeinträchtigung durch Fatigue-Symptome. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 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 den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 (98). Die klinische Validität der PROMIS Fatigue Item Bank konnte bereits für mehrere chronische Erkrankungen gezeigt werden, was die Verwendung in klinischen Studien unterstützt (99). 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 (100). 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-2-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 ($r_s \geq -0,70$) 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 (84, 93, 101), darunter auch eine Variante des PROMIS Fatigue, der PROMIS Fatigue SF-8 (101). 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.

PROMIS Fatigue SF-5a

Beim PROMIS Fatigue SF-5a handelt es sich um einen individuell zusammengestellten Fragebogen zur Ermittlung der Häufigkeit der Fatigue. Er besteht aus den Items 1-5 des PROMIS Fatigue SF-7a (94). Es handelt sich dabei um die Items FATEXP20, FATEXP5, FATEXP18, FATIMP33 und FATIMP30. Analog zum PROMIS Fatigue SF-7a hat jedes Item 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)(102). 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.

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Operationalisierung des PROMIS Fatigue SF-5a herangezogen:

GALAXI 2/GALAXI 3:

- *PROMIS Fatigue SF-5a*: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für *PROMIS Fatigue SF-5a* 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Da es sich um einen individuell zusammengestellten Fragebogen handelt, ergibt sich die Spannweite der T-Scores des *PROMIS Fatigue SF-5a* aus den über den HealthMeasures Scoring Service ermittelten T-Scores (79). Diese wurden für die Berechnung der 15%-Schwelle des *PROMIS Fatigue SF-5a* zugrunde gelegt. Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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-5a* erfolgt für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Die Ergänzung des *PROMIS Fatigue 5a* im Amendment 1 des Statistischen Analyseplans der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 erfolgte als Reaktion auf eine Nachfrage der Zulassungsbehörden, ob Veränderungen im Gesamtscore (*PROMIS Fatigue SF-7a*) durch spezifische Items getrieben seien (60). Die Auswertungen sind daher ergänzend zum *PROMIS Fatigue SF-7a* und dem im Rahmen des *PROMIS-29* erhobenen 4-Item Fatigue Instrument aus dem *PROMIS-29* zu betrachten. Die Patientenrelevanz der Fatigue ist ausführlich im vorherigen Abschnitt zum *PROMIS Fatigue SF-7a* dargelegt.

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 den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 (98). Die klinische Validität der *PROMIS Fatigue Item Bank* konnte bereits für mehrere chronische Erkrankungen gezeigt werden, was die Verwendung in klinischen Studien unterstützt (99).

Gemäß Herausgeber und Entwickler des *PROMIS Systems*, *HealthMeasures*, ist es möglich, aus beliebigen Einzelitems einer einzelnen *PROMIS Itembank* ein individuelles Instrument

zusammenzustellen und auszuwerten (79). Dies erfolgt im Falle von individuell zusammengestellten Fragebögen über den *HealthMeasures Scoring Service*, der vom Herausgeber angeboten wird. Darauf wurde auch im vorliegenden Fall zurückgegriffen. Es wird vom Herausgeber darauf hingewiesen, dass die Relevanz der jeweiligen Items für die Zielpopulation in Zusammenarbeit mit Patienten, Klinikern und Wissenschaftlern sichergestellt werden sollte. Weiterhin wird die Zusammenarbeit mit Psychometrikern empfohlen (79). Da es sich bei den Items PROMIS Fatigue 5a um eine Untergruppe des PROMIS Fatigue 7a handelt, sind diese Schritte in Bezug auf die Einzelitems erfüllt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.3). Der Ausschluss der Items FATIMP21 und FATIMP40 ist begründet durch die zuvor beschriebene Anfrage der Zulassungsbehörden.

In Zusammenhang mit den speziell für CED validierten Instrumenten PROMIS Fatigue SF-7a und dem 4-Item Fatigue Instrument aus dem PROMIS-29 wird der PROMIS Fatigue SF-5a insgesamt als geeignet für die ergänzende Erhebung der Fatigue-Symptomatik betrachtet.

4.2.5.2.2.3.4 Patient's Global Impression of Severity (PGIS)

Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Severity (PGIS) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung.

Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (60, 103). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte.

Operationalisierung

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

GALAXI 1:

- *PGIS*: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

GALAXI 2/GALAXI 3:

- *PGIS*: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für den *PGIS* 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 *PGIS* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Mit dem *PGIS* gibt der Patient selbst Auskunft über die Schwere seiner Erkrankung. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 den *PGIS* zweifelsfrei gegeben. Die mittels dem *PGIS* ermittelte Schwere der Erkrankung wird vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Dapagliflozin (104) bzw. Avapritinib (105)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument PGI ist das patientenberichtete Gegenstück zur Clinical Global Impression Skala (CGI), die 1976 vom National Institute of Mental Health veröffentlicht wurde (106). Während der CGI in der Veröffentlichung von 1976 aus 4 Items bestand, besteht der PGI nur aus einem Item mit dem Titel „Global Improvement“, das als patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome; PRO) angepasst wurde. Der Patient muss aus den Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen, die die Schwere seiner Erkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung beschreibt. Der PGIS wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (107-110).

4.2.5.2.2.3.5 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 MC-Erkrankung bewertet wird. 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 8.

Operationalisierung

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

GALAXI 1:

- *PGIC*: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 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.

GALAXI 2, GALAXI 3:

- *PGIC*: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-13 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 GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (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 (27) 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 (104) bzw. Nintedanib (111) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt).

4.2.5.2.2.3.6 Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Die Bristol Stool Form Scale (BSFS) ist ein medizinisches Bewertungsinstrument zur Klassifizierung der Form und Konsistenz von Stuhl und unterscheidet 7 verschiedene Typen von Kategorie 1 (harte Klumpen) bis Typ 7 (wässriger Durchfall) (112). Typ 1 und Typ 2 werden als abnormal harter Stuhl betrachtet und können in Verbindung mit weiteren Symptomen Anzeichen für Verstopfung sein. Im Gegensatz dazu gelten Typ 6 und Typ 7 als abnormal lockerer bzw. wässriger Stuhl und können ebenfalls mit anderen Symptomen als Indikatoren für Durchfall angesehen werden. Die Typen 3, 4, und 5 werden daher als die „normalsten“ Formen des Stuhlgangs angesehen (113, 114). Die BSFS wird zur Beurteilung des Stuhlgangs bei zahlreichen Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom, eingesetzt (115-117).

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 wird die BSFS über das Patiententagebuch erhoben, das von Woche 0 bis 48 täglich von den Teilnehmern ausgefüllt wird. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 pro Tag ist definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Ebenso ist die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 pro Tag definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhlgänge pro Tag bei einer geplanten Visite wird nicht berechnet, wenn die Gesamtzahl der Bewertungstage in den vorherigen 7 Tagen vor dem geplanten Besuch weniger als 5 beträgt.

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Operationalisierungen der *BSFS* herangezogen:

GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3:

- *Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$* : Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$ zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.
- *Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$* : Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$ zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Da der BSFS die tagesdurchschnittliche Anzahl der letzten 7 Tage reflektiert, gibt es keine feste Skalenspannweite, die zur Berechnung der 15%-Schwelle herangezogen werden kann. Stattdessen wird auf die zu Baseline berichtete Spanne zurückgegriffen. Um trotz Variabilität dieser Spanne zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wird die Spanne auf Basis aller 3 Studien gebildet, d. h. der 15%-Schwellenwert wird aus dem über die Studien hinweg niedrigsten und höchsten dokumentierten Wert zu Baseline abgeleitet. Tabelle 4-13 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 *BSFS* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Der unvorhersehbare Verlauf von MC ist mit erheblichen psychischen und physischen Belastungen verbunden und wirkt sich oft über Jahrzehnte hinweg auf alle Lebensbereiche der betroffenen Patienten aus. Die Erkrankung geht mit schmerzhaften Symptomen einher und führt zu einer erhöhten psychosozialen Belastung der Betroffenen (118)). So sind Patienten mit MC häufig von wiederkehrenden Durchfällen betroffen, die über Wochen anhalten können (13, 119, 120). Die Angst, den Stuhlgang nicht kontrollieren zu können, stellt für viele Patienten eine hohe psychische Belastung dar (121). Mehr als 50 % der Betroffenen empfinden Diarrhö und Stuhlgang, neben abdominalen Schmerzen, als die am stärksten einschränkenden Symptome im Alltag und mit dem größten Einfluss auf ihre Lebensqualität (122, 123). Aufgrund dieser Belastung wird sie als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die BSFS ist die weltweit am häufigsten verwendete Skala zur Klassifikation von Stuhlformen und hat sich als zentraler Bestandteil sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung etabliert (112, 113, 124). Sie dient als verlässliches Instrument zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich Morbus Crohn (125).

Die BSFS weist eine hohe Validität und Zuverlässigkeit auf, die in mehreren Studien umfassend bestätigt wurde (113, 125, 126). Allerdings können Herausforderungen bei der Differenzierung spezifischer Subtypen, insbesondere Typ 2, 3, 5 und 6, auftreten (113). Darüber hinaus ist die BSFS als Messinstrument zur Bestimmung der intestinalen Transitzeit validiert (113, 127, 128). Um eine breite Nutzung zu ermöglichen, wurde die BSFS-Klassifikation in zahlreiche Sprachen übersetzt und auch zur Stuhlbeurteilung bei Kindern adaptiert (113, 129-131).

4.2.5.2.2.3.7 Abdominal Pain NRS (AP-NRS)

Die *Abdominal Pain Numeric Rating Scale* (AP-NRS) ist eine eindimensionale und selbstberichtete Bewertungsskala zur Beurteilung der Intensität abdomineller Schmerzen (AP, abdominal pain).

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden abdominelle Schmerzen zusätzlich zu der entsprechenden CDAI-Komponente (siehe 4.2.5.2.2.2) mithilfe der AP-NRS über das täglich geführte Patiententagebuch von Woche 0 bis Woche 48 erhoben. Die AP-NRS umfasst insgesamt 11 Punkte (0-10), um die Intensität von Bauchschmerzen zu bewerten. Höhere Punktzahlen weisen auf eine größere Schwere und Intensität der Schmerzen hin. Dabei wird jeweils die Punktzahl ausgewählt, die den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden am besten widerspiegelt. Zur Auswertung abdomineller Schmerzen wird vor jedem Studienbesuch ein Mittelwert aus den dokumentierten Schmerzintensitäten der vorangegangenen 7 Tage berechnet. Wenn weniger als 4 Tage vor dem geplanten Besuch als Bewertungsgrundlage zur Verfügung stehen, kann kein durchschnittlicher täglicher Wert für abdominale Schmerzen berechnet werden.

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Operationalisierung der *AP-NRS* herangezogen:

GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3:

- *AP-NRS*: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline.

Im vorliegenden Dossier werden für die *AP-NRS* 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 *AP-NRS* erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Abdominelle Schmerzen und chronische Durchfälle gehören zu den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen des MC und stellen damit Leitsymptome des MC dar (18, 67, 132). Das Ausmaß dieser Symptome hat einen erheblichen Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten (122, 123). Anhaltende Bauchschmerzen können bei Betroffenen zu Einschränkungen führen, die sich progressiv auf weitere Lebensbereiche ausweiten können: von der Bewältigung alltäglicher Aufgaben über die berufliche Leistungsfähigkeit bis hin zur sozialen Teilhabe (118, 133). Während Schmerzen häufig mit aktiven Krankheitsphasen assoziiert sind, zeigen Studien, dass etwa zwei Drittel der Betroffenen auch in Phasen klinischer und endoskopischer Remission regelmäßig unter starken abdominalen Schmerzen leiden (133, 134).

Die Patientenrelevanz des AP-NRS wird durch eine starke emotionale Komponente der Schmerzsymptomatik unterstrichen. Sowohl die Schmerzen selbst, als auch die Angst vor Schmerzen, stellen Patienten auf Dauer vor erhebliche psychische Belastungen (118, 134). Mit der AP-NRS gibt der Patient selbst Auskunft über die Schmerzintensität und gewährleistet eine standardisierte, unmittelbare und patientennahe Abbildung der individuellen Krankheitslast. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 AP-NRS zweifelsfrei gegeben.

Validität

Der AP-NRS, der in den GALAXI Studien verwendet wird, ist mit anderen publizierten und validierten Skalen vergleichbar (135). Aufgrund dieser Ähnlichkeiten lässt sich die Validität des AP-NRS von den bereits etablierten Instrumenten ableiten.

Numerische Rating-Skalen sind ein etabliertes und validiertes Instrument zur Messung patientenberichteter Schmerzen, das in verschiedenen therapeutischen Bereichen eingesetzt wird (134, 136). Darüber hinaus zeigen Studiendaten im gastroenterologischen Bereich eine starke Korrelation des AP-NRS mit dem CDAI sowie eine hohe Zuverlässigkeit und Änderungssensitivität (137).

Die Relevanz der Schmerzerfassung mittels AP-NRS wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass abdominelle Schmerzen als wichtiger Endpunkt identifiziert wurden, der signifikant mit klinischen Parametern und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert (138). Dies steht im Einklang mit den Empfehlungen der EMA, die abdominelle Schmerzen als klinisch bedeutsames Symptom einstuft und deren Erfassung als Wirksamkeitskriterium in MC-Studien empfiehlt (39). Da der CDAI als Maßstab für die Krankheitsaktivität anerkannt ist und stark mit dem AP-NRS korreliert, wird die Validität des AP-NRS als ergänzendes Instrument zur Erfassung von Bauchschmerzen weiter gestärkt (137).

4.2.5.2.2.3.8 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (139-142). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt et al. entwickelt und untersucht vier zentrale Domänen im Leben der betroffenen Patienten: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion und die soziale Funktion (143, 144).

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen, die in die vier 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 (143, 144). Für jede der vier 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 (142-145).

Operationalisierung

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

GALAXI 1 und GALAXI 2, GALAXI 3:

- *Verbesserung des IBDQ Gesamtscores*: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 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 48 im Vergleich zu Baseline.

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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Tabelle 4-13 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 gleichen Anwendungsgebiet 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 (6, 63, 146). 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 GALAXI 1 auf Basis des PAS und für GALAXI 2 und GALAXI 3 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population, jeweils zu Woche 48 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenrelevanz

Der unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung führt zu einer erheblichen Einschränkung in der Lebensqualität bei Patienten mit MC (16, 118). Der IBDQ ermöglicht es, die Selbsteinschätzung von Patienten mit CED zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV (27) 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 Morbus Crohn wurde im Beratungsgespräch am 20. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-091) vom G-BA als grundsätzlich geeignet eingestuft (25). Zudem wurde der mittels IBDQ erfasste Gesundheitszustand vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt in den Indikationen MC sowie perianale Fisteln bei MC anerkannt (147, 148). 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 Instrument zur Erfassung der therapeutischen Wirksamkeit in der Behandlung von CED (142, 149). Der von Patienten auszufüllende Fragebogen IBDQ ist für den Einsatz in vielen verschiedenen Ländern validiert (150). 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 (150, 151). Auch der G-BA hat den Fragebogen IBDQ bereits anerkannt (z. B. Risankizumab (147)). Entsprechend den Empfehlungen der EMA wird der IBDQ als valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MC ebenfalls anerkannt (39).

4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Operationalisierung

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).

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) (GALAXI 1: Version 23.0, GALAXI 2/GALAXI 3: Version 26.0) vorgenommen. Die Auswertung der UE und der C-SSRS erfolgt zu Woche 48.

Tabelle 4-8: Übersicht der Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkte	Definition ^a
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
Detailldarstellung 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. • UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte
UE von besonderem Interesse ^b	GALAXI 1: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und schwerwiegende Infektionen • Infektionen, die einer Behandlung bedürfen • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE)

Endpunkte	Definition ^a
	• Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten GALAXI 2/GALAXI 3: • Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche) • Tuberkulöse Infektionen (HLT) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • 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: Wenn nicht anders angegeben gelten die Angaben für GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3 und die gepoolten Analysen übereinstimmend. b: Die MedDRA-Suchbegriffe bzw. Definitionen der UE von besonderem Interesse sind ausführlich in Anhang 4-G beschrieben. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; HLT: Übergeordneter Begriff (<i>High Level Term</i>); MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Event</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SMQ: Standardised MedDra Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 gemäß Studienprotokoll nach der Einteilung mild, moderat und schwer. Gemäß Studienprotokoll werden die UE folgendermaßen nach Schweregraden differenziert (103):

- 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, so 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 (103).

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 4-8 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 4-9). 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 4-8 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 (13, 152). Die systematischen Literaturrecherchen und Metaanalysen von Zhang et al. (2018) (153) und Xiong et al. (2022) (154) 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 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 (155). Der 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 (155-159).

In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden zwei Versionen des 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 der 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 (mit Bezug auf die 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 Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 patienten-relevant 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 4-9 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 3.0 (ASMP) (160) für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 im Rahmen der Protokollerstellung präspezifiziert wurden.

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 (160). Im ASMP der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind ausschließlich UE, die im Zusammenhang mit den Symptomen des MC und/oder der Verschlechterung oder Progression des MC stehen, also erkrankungsbezogene UE, als erwartete UE definiert und eignen sich somit als Grundlage für die Auswertung (160). 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 (161). Somit sind die Vollständigkeit und Relevanz der ausgewählten PT sichergestellt.

Tabelle 4-9: MedDRA Codierung

MedDRA Code	MedDRA Preferred Term (PT)	SOC
10000059	Abdominale Beschwerden	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000060	Bauch aufgetrieben	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000077	Abdominale Raumforderung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000081	Abdominalschmerz	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000084	Schmerzen Unterbauch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000087	Schmerzen Oberbauch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10060926	Abdominelles Symptom	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000097	Abdomineller Druckschmerz	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10000133	Stuhlveränderung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10002150	Anusdilatation	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10002153	Analfissur	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10049555	Analblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10050247	Analentzündung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10002172	Anales Akrochordon	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
10002173	Analspasmus	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
10068286	Anorektale Beschwerden	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10002644	Anorektale Erkrankung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10063541	Unregelmäßige Stühle	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10008399	Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10050399	Chronische Gastrointestinalblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10009887	Kolitis	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10010774	Obstipation	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10011401	Morbus Crohn	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen des Immunsystems
10012110	Stuhldrang	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10012735	Diarrhoe	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10012741	Diarrhoe hämorrhagisch	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Gefäßerkrankungen
10051244	Dyschezie	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

MedDRA Code	MedDRA Preferred Term (PT)	SOC
10016766	Flatulenz	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017367	Häufige Darmentleerungen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017955	Gastrointestinalblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10052402	Gastrointestinale Hypermotilität	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10064147	Gastrointestinale Entzündung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10061173	Gastrointestinale Motilitätsstörung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10017999	Gastrointestinale Schmerzen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10067715	Gastrointestinalgeräusche anomal	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10070840	Reizung des Magen-Darm-Trakts	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10018836	Hämatochezie	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10021972	Entzündliche Darmerkrankung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10059175	Darmblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10061249	Intraabdominalblutung	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10052534	Dickdarmblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10050953	Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10028140	Schleim im Stuhl	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10028813	Übelkeit	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10036772	Proktalgie	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10036774	Proktitis	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10038063	Rektalblutung	Gefäßerkrankungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
10057011	Rektalspasmen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
10047700	Erbrechen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)		

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 GALAXI 1 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte für das vorliegende Modul 4A an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Primäre Analysepopulation (*primary analysis set*, PAS): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, deren Behandlung in der Induktionsphase nicht infolge der dringenden Sicherheitsmaßnahme abgebrochen wurde und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (*urgent safety measure*, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der

Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (*Missing completely at random*) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor.

Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede (vgl. Tabelle 4-23 und Anhang K). Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

- PAS-Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline: definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer innerhalb des PAS, bei denen zu Baseline mindestens eine Fistel vorlag und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen. Diese Population wird für die ergänzend berichteten Operationalisierungen *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* herangezogen.
- Safety-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.

Für die Sensitivitätsanalyse der in der Metanalyse signifikanten Wirksamkeitsendpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.4 wird für das vorliegende Modul 4A die folgende Analyse-Population der Studie GALAXI 1 verwendet:

- Randomisierte-Analysepopulation (RAS): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer der Studie GALAXI 1, die den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.

Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention-to-treat-Population (ITT-Population): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer der Einzelstudien GALAXI 2 bzw. GALAXI 3, die den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.
- Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline: definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer, bei denen zu Baseline mindestens eine Fistel vorlag und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen. Diese Population wird für die ergänzend berichteten Operationalisierungen *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* herangezogen.
- Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer der Einzelstudien GALAXI 2 bzw. GALAXI 3, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.

Für die gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Gepoolte Intention-to-treat-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, die den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.
- Gepoolte Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline: definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, bei denen zu Baseline mindestens eine Fistel vorlag und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen. Diese Population wird für die ergänzend berichteten Operationalisierungen *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* herangezogen.
- Gepoolte Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben und den Kriterien der Teilpopulation A entsprechen.

In der Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie GALAXI 1 und die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 aufgeführt, die in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Anwendung kommen.

Tabelle 4-10: Analysepopulationen der Studie GALAXI 1 im Teilanwendungsgebiet A

Studienpopulation	GUS 100 mg q8w	UST	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Primäre Analysepopulation (PAS)	29	26	55	Anhaltende PRO-2 Remission, AP-NRS, BSFS, EQ-5D, Fistelfreiheit, (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen, IBDQ, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Mukosaheilung (alle Operationalisierungen), PGIC, PGIS, PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten AP und SF), Skalen des PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a
Randomisierte-Analysepopulation (RAS)	35	30	65	Endpunkte der Sensitivitätsanalyse
PAS-Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline	2	5	7	Fistel Ansprechen, Vollständiges Fistelansprechen
Safety-Population	35	30	65	Verträglichkeit, C-SSRS
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>); BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; NRS: Numerische Bewertungsskala (<i>Numeric Rating Scale</i>); PAS: Primäre Analysepopulation (<i>Primary Analysis Set</i>); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcome Measurement Information System; q8w: Alle 8 Wochen; RAS: Randomisierte				

Studienpopulation	GUS 100 mg q8w	UST	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Analysepopulation (<i>Randomised Analysis Set</i>); SF: Stuhlfrequenz; SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); UST: Ustekinumab Quelle: (7, 162)				

Tabelle 4-11: Analysepopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 im Teilanwendungsgebiet A

Studienpopulation	GUS 100 mg q8w	UST	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population				
GALAXI 2:	70	68	138	Anhaltende PRO-2 Remission, AP-NRS, BSFS, EQ-5D, Fistelfreiheit, (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen, IBDQ, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Mukosaheilung (alle Operationalisierungen), PGIC, PGIS, PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten AP und SF), Skalen des PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-5a, PROMIS Fatigue SF-7a
GALAXI 3:	70	72	142	
Population mit ≥1 Fistel zu Baseline				
GALAXI 2:	8	4	12	Fistel Ansprechen, Vollständiges Fistelansprechen
GALAXI 3:	13	8	21	
Safety-Population				
GALAXI 2:	70	68	138	Verträglichkeit, C-SSRS
GALAXI 3:	70	72	142	
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>); BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention to treat; MC: Morbus Crohn; NRS: Numerische Bewertungsskala (<i>Numeric Rating Scale</i>); PGIC: Patient’s Global Impression of Change; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; q8w: Alle 8 Wochen; SF: Stuhlfrequenz; SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); UST: Ustekinumab				
Quelle: (8-10, 60)				

Tabelle 4-12: Analysepopulationen der Gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 im Teilanwendungsgebiet A

Studienpopulation	GUS 100 mg q8w	UST	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Gepoolte ITT-Population	140	140	280	Anhaltende PRO-2 Remission, AP-NRS, BSFS, EQ-5D, Fistelfreiheit, (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen, IBDQ, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Mukosaheilung (alle Operationalisierungen), PGIC, PGIS, PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten AP und SF), Skalen des PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-5a, PROMIS Fatigue SF-7a
Gepoolte Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline	21	12	33	Fistel Ansprechen, Vollständiges Fistelansprechen
Gepoolte Safety-Population	140	140	280	Verträglichkeit, C-SSRS
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>); BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; MC: Morbus Crohn; NRS: Numerische Bewertungsskala (<i>Numeric Rating Scale</i>); PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; q8w: Alle 8 Wochen; SF: Stuhlfrequenz; SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); UST: Ustekinumab Quelle: (8-10, 60)				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3. Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind in der Studie GALAXI 1 der CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) und in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 der CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und die Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Der Stratifizierungsfaktor „Versagen auf eine vorangegangene Biologikatherapie (ja/nein)“ wird nicht angewendet, da die Analyse für das vorliegende Dossier in der jeweiligen Teilpopulation mit (Teilpopulation B, Modul 4B) bzw. ohne (Teilpopulation A, Modul 4A) Versagen auf eine vorangegangene Biologikatherapie erfolgt. Für die Studie GALAXI 1 werden gemäß SAP die Analysen der Endpunkte, die die Kortikosteroidfreiheit betreffen zusätzlich zu den o. g. Stratifizierungsvariablen nach der Variable Kortikosteroide zu Baseline (ja/nein) stratifiziert. Für SES-CD-basierte Endpunkte wird in der Studie GALAXI 1 die Stratifizierungsvariable CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) durch die Variable SES-CD (≤ 12 oder > 12) ersetzt.

Sofern nicht anders angegeben, werden die 95%-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-10 bis Tabelle 4-12.

Die für das Pooling der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 verwendete statistische Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

Für die berücksichtigten dichotomen patienten-relevanten Endpunkte wurden das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95%-KI berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Guselkumab vs. Ustekinumab in der Teilpopulation A wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach den o. g. Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Übereinstimmend mit dem SAP der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden fehlende Werte für die patienten-relevanten dichotomen Endpunkte als Non-Responder imputiert. 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) in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 in die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte ein zu Woche 48. Das Vorgehen entspricht in dem Sinne der *Treatment Policy*-Strategie. Protokollgemäß werden die PRO PGIS, PGIC, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a und EQ-5D-5L bei Abbruch der Studienmedikation letztmalig bei der Visite zum Abbruch der Studienmedikation (*Study Intervention Discontinuation (SID) Visit*) erhoben, die zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienintervention durchgeführt werden soll (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.

Für die Time-to-Event-Analysen wurde die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den o. g. Stratifizierungsfaktoren berechnet. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Darstellung erfolgt unter Angabe eines entsprechenden 95 %-KI. Die Zeit bis zum Ereignis ist definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum ersten Ereignis (bis Woche 48). Studienteilnehmer, die bis Woche 48 kein Ereignis hatten oder die Studie abgebrochen haben werden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Fehlende Werte werden nicht 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 (163). Dieses ist in Einklang mit dem Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (69), 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 EQ-5D VAS, den IBDQ, die Skalen des PROMIS-29 (einschließlich PCS und MCS), den PROMIS Fatigue SF-7a, den PROMIS Fatigue 5a, den PGIS, den PGIC, den BSFS und den AP-NRS 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 (79). Die Spannweite der T-Scores des PROMIS Fatigue 5a ergibt sich aus den über den HealthMeasures Scoring Service ermittelten T-Scores (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.3.3) (79). Für den PCS und MCS ergibt sich die Spannweite der T-Scores aus der in Anhang 4-H dargestellten Berechnung unter Verwendung der von Hays et al. (78) publizierten Scoring Koeffizienten. 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Tabelle 4-13 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 4-13: Im Dossier dargestellte MCIDs und Schwellenwerte je Endpunkt

Endpunkt	Range	Im Dossier dargestellte MCID/Schwellenwert ^a	
		GALAXI 1	GALAXI 2/ GALAXI 3 ^b
AP-NRS	0-10	≥3	≥3
BSFS (Typ 6 und 7)	0-18,86 ^c	≥2,83 (15 %-Schwelle)	≥2,83 (15 %-Schwelle)
BSFS (Typ 5, 6 und 7)	0-20,57 ^c	≥3,09 (15 %-Schwelle)	≥3,09 (15 %-Schwelle)
EQ-5D VAS	0-100	≥15 (15 %-Schwelle)	≥15 (15 %-Schwelle)
IBDQ - Gesamtscore	32-224	≥28,8 (15 %-Schwelle)	≥28,8 (15 %-Schwelle)
IBDQ - Darmsymptome	10-70	≥9 (15 %-Schwelle)	≥9 (15 %-Schwelle)
IBDQ - Emotionale Funktion	12-84	≥10,8 (15 %-Schwelle)	≥10,8 (15 %-Schwelle)
IBDQ - Soziale Funktion	5-35	≥4,5 (15 %-Schwelle)	≥4,5 (15 %-Schwelle)
IBDQ - Systemische Symptome	5-35	≥4,5 (15 %-Schwelle)	≥4,5 (15 %-Schwelle)
PGIC	1-7	≥1, ≥2	≥2
PGIS	1-5	≥1, ≥2	≥2
PROMIS Fatigue SF-5a	31,4-80,8	Nicht erhoben	≥9
PROMIS Fatigue SF-7a	29,4-83,2	≥8,07 (15 %-Schwelle)	≥9
PROMIS-29 - Physische Funktion	22,9-56,9	≥5,1 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS-29 - Angst	40,3-81,6	≥6,2 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS-29 - Depressivität	41,0-79,4	≥5,76 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS-29 - Schlafstörungen	32,0-73,3	≥6,2 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung	41,6-75,6	≥5,1 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS-29 - Soziale Rollen und Aktivitäten	27,5-64,2	≥5,51 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9
PROMIS Fatigue	33,7-75,8	≥6,32 (15 %-Schwelle)	≥7, ≥9

Endpunkt	Range	Im Dossier dargestellte MCID/Schwellenwert ^a	
		GALAXI 1	GALAXI 2/ GALAXI 3 ^b
PROMIS Schmerzintensität NRS	0-11	≥3	≥3
PROMIS PCS ^d	21,0-58,6	Nicht erhoben	≥7, ≥9
PROMIS MCS ^d	20,1-65,5	Nicht erhoben	≥7, ≥9
a: Wenn nicht explizit angegeben ist, dass es sich um die 15 %-Schwelle handelt es sich um die gemäß SAP präspezifizierte(n) MCID(s). b: Die Angaben für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 gelten entsprechend auch für die gepoolten Analysen. c: Da der BSFS die tagesdurchschnittliche Anzahl der letzten 7 Tage reflektiert, gibt es keine feste Skalenspannweite, die zur Berechnung der 15%-Schwelle herangezogen werden kann. Stattdessen wird auf die zu Baseline berichtete Spanne zurückgegriffen. Um trotz Variabilität dieser Spanne zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wird die Spanne auf Basis aller 3 Studien gebildet, d. h. der 15%-Schwellenwert wird aus dem über die Studien hinweg niedrigsten und höchsten dokumentierten Wert zu Baseline abgeleitet. d: Eine detaillierte Herleitung der Spannen des PCS und MCS ist in Anhang 4-H dargestellt. Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>), BSFS: Bristol Stool Form Scale, EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MCID: Minimaler klinisch wichtiger Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); MCS: Mentaler Summenscore (<i>Mental Component Score</i>); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale), PCS: Physischer Summenscore (<i>Physical Component Score</i>); PGIC: Patient's Global Assessment of Change PGIS: Patient's Global Assessment of Severity, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, SF: Kurzfragebogen (<i>Short Form</i>); VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (78, 79, 94, 162, 164, 165)			

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 patienten-relevanten Endpunkte berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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.

Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Laut dem IQWiG Methodenpapier bezeichnet eine Metaanalyse die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien. Im Gegensatz dazu beschreibt eine gepoolte Analyse die quantitative Zusammenfassung von Daten vergleichbarer Studien, wodurch die Ergebnissicherheit steigt und Verzerrungen durch eine größere Stichprobe reduziert werden (69).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden beide Verfahren, Pooling und Metaanalyse, verwendet, um die Daten der drei Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zusammenzufassen. Bevor dieser Ansatz umgesetzt wird, wird die Durchführbarkeit des Poolings der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse, basierend auf der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, einzeln geprüft.

Durchführbarkeit

Gepoolte Analyse GALAXI 2 und GALAXI 3

GALAXI 2 und GALAXI 3 sind multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III-Studien mit identischem Prüfplan. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 gepoolt in die Metaanalyse mit GALAXI 1 integriert. Die gepoolte Analyse dieser beiden Studien wurde im Studienprotokoll und im SAP präspezifiziert. Insbesondere wurde im EU Submission SAP auch eine separate Analyse der Teilpopulationen A und B durch eine gepoolte Analyse präspezifiziert (166). Die gepoolten Daten der Teilpopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden im Rahmen des Zulassungsprozesses auch für die Darstellung der Ergebnisse von Guselkumab vs. Ustekinumab zu Woche 48 in Abschnitt 5.1 der Fachinformation herangezogen (1-3). Da das Pooling dieser beiden Studien im Studienprotokoll und im Statistischen Analyseplan präspezifiziert wurde, ist deren quantitative Zusammenführung methodisch gerechtfertigt.

Den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 liegt ein gemeinsames Protokoll zugrunde, weshalb die beiden Studien in Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkten vollständig übereinstimmen. Sie wurden zudem zeitlich parallel durchgeführt. Darüber hinaus sieht das Biostatistische Addendum (167) der Studien vor, dass der Randomisierung auf die Studienarme ein weiterer Randomisierungsschritt vorangestellt ist, in dem die Studienteilnehmer in eine der beiden Studien, GALAXI 2 oder GALAXI 3, randomisiert werden. Der Faktor „Studie“ ist quasi als weiterer Stratifizierungsfaktor zu betrachten.

Bei den Studienpopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich somit um eine gemeinsame Stichprobe, und die Randomisierung bleibt beim Poolen der Daten intakt (166).

Metaanalyse – GALAXI 1, gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Gemäß der AM-NutzenV stellt eine Metaanalyse die höchste Evidenzstufe dar. Sie kann zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führen, da bei Homogenität der Studien durch Vergrößerung der Evidenzbasis nicht nur die Ergebnissicherheit zu der Fragestellung der Nutzenbewertung erhöht wird, sondern auch Effekte auf Endpunktebene verstärkt oder geschwächt werden können. Der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Metaanalyse liegen die drei verblindeten, randomisierten und kontrollierten Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zugrunde. Bevor eine Metaanalyse durchgeführt wird, sollte zunächst untersucht werden, ob die statistische Zusammenfassung der Studie GALAXI 1 mit der gepoolten Analyse der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sinnvoll und möglich ist. Hierzu wird geprüft, ob die Studien hinsichtlich Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika und statistischer Heterogenität ausreichend vergleichbar sind.

Fragestellung

Alle drei Studien setzten sich zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Patienten mit moderatem bis schwerem aktiven Morbus Crohn zu bewerten. Folglich sind GALAXI 1 und die gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 bezüglich der Fragestellung homogen.

Studiendesign

Studiendesign

Im nächsten Schritt wird die Vergleichbarkeit des Studiendesigns der Phase II-Studie GALAXI 1 mit den Phase III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 untersucht. Dieser Vergleich erfolgt anhand der Darstellung der Studiencharakteristika, wie in Tabelle 4-21 gezeigt.

Demnach ist zu erkennen, dass sowohl das Studiendesign als auch die eingeschlossenen Patientenpopulationen zwischen der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 vergleichbar sind. Die Studie GALAXI 1 wurde als multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie im Parallelgruppendesign konzipiert. Bei den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign, die auf einem gemeinsamen Protokoll basieren.

Darüber hinaus ist die Zielpopulation in allen betrachteten Studien identisch. In der Studie GALAXI 1 sowie in den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation A) oder Biologikatherapie (Teilpopulation B) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Im vorliegenden Modul 4A wird die Betrachtung auf die Teilpopulation A beschränkt.

Zur weiteren Überprüfung der Vergleichbarkeit der Studie GALAXI 1 mit den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Dabei zeigt sich, dass bereits bei Einschluss der Studienteilnehmer auf eine hohe Vergleichbarkeit geachtet wurde und identische Kriterien Anwendung fanden. In den Phase III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurde zwar die Definition des Schweregrads der Erkrankung im Vergleich zur Studie GALAXI 1 angepasst. Mit Amendment 3 wurden nur Patienten mit einem SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter Erkrankung des Ileums), basierend auf der Anwesenheit von Ulzerationen in mindestens einem der fünf ileokolonalen Segmente, eingeschlossen, anstatt ursprünglich Patienten mit einem SES-CD-Score ≥ 3 bei der Anwesenheit von Ulzerationen in jeglichem der fünf ileokolonalen Segmente. Diese Anpassung ist hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als vernachlässigbar einzustufen, da vor der Anpassung nur maximal 10 % der Studienteilnehmer einen SES-CD-Score < 4 (bei Teilnehmern mit isolierter Erkrankung des Ileums) oder einen SES-CD-Score < 7 (für Teilnehmer mit kolonischer oder ileokolonischer Erkrankung) aufweisen durften (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Folglich besteht zwischen den Studien nur ein geringfügiger Unterschied in der Definition des Schweregrads der Erkrankung.

Intervention

In der Studie GALAXI 1 und in den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wird Guselkumab im Interventionsarm, im Vergleich zu Ustekinumab im Kontrollarm eingesetzt. In Bezug auf den im Dossier betrachteten Interventions- und Kontrollarm (Guselkumab 200mg i.v. -> 100mg q8w und Ustekinumab) sind die Studien identisch (Vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Im Detail erhielten die Teilnehmer im betrachteten Interventionsarm aller Studien in den Wochen 0, 4, 8 200 mg Guselkumab i.v., gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 100 mg q8w Guselkumab s.c. bis zur Woche 40. Dies entspricht der empfohlenen Standarddosierung im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (1-3). Als Vergleichstherapie erhielten die Teilnehmer aller Studien in Woche 0 6 mg/kg Ustekinumab i.v., gefolgt von einer subkutanen Erhaltungsdosis von 90 mg ab Woche 8 q8w bis zur Woche 40. Daher sind die Studien GALAXI 1, und die gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 hinsichtlich der betrachteten Intervention und der Vergleichstherapie sowie der Länge des Erhebungszeitraums homogen. Der Datenbankschluss erfolgte jeweils, wenn alle Studienteilnehmer Woche 48 erreicht haben oder zuvor die Studienintervention abgebrochen haben.

Endpunkte

Die präspezifizierten Analysen für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind identisch und vergleichbar zu der Studie GALAXI 1 (60, 162). Generell werden nur die Endpunkte metaanalytisch zusammengefasst, die in der Studie GALAXI 1 und in den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 gleichermaßen präspezifiziert wurden bzw. für die Dossieranalysen übereinstimmend operationalisiert wurden (bspw. hinsichtlich der MCID) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2).

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zu Baseline der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind in Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-26 detailliert aufgeführt. Betrachtet man die Studien im Einzelnen, so sind die gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in Bezug auf die Patientencharakteristika sehr homogen. Die Studie GALAXI 1 weist in Hinblick auf einzelne Patientencharakteristika geringe Unterschiede zwischen dem Guselkumab-Interventionsarm und dem Ustekinumab-Kontrollarm auf. Berücksichtigt man jedoch die Gesamtzahl der Studienteilnehmer in GALAXI 1, so lassen sich diese Unterschiede auf die geringe Patientenzahl im Interventionsarm (29 Patienten) und im Kontrollarm (26 Patienten) zurückführen, die sich aus der Aufteilung der Studienpopulation in die beiden Teilpopulationen A und B ergibt

Vergleicht man die Studie GALAXI 1 mit den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, so zeichnen sich diese insgesamt durch eine hohe Vergleichbarkeit aus, auch wenn geringfügige Unterschiede bei den Patientencharakteristika bestehen. So zeigt der Vergleich der Studien einen Unterschied von 15,2 Prozentpunkten im Anteil weiblicher Studienteilnehmer (GALAXI 1 30,9 %, gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3 46,1 %). Auch bei der durchschnittlichen Krankheitsdauer von Morbus Crohn unterscheiden sich die Studien um 2,14 Jahre (GALAXI 1 7,61 Jahre, gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3 5,47 Jahre). Jedoch beträgt die mediane Krankheitsdauer 4,2 Jahre in der Studie GALAXI 1 und 3,2 Jahre in den gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 und ist damit vergleichbar. Betrachtet man den Anteil der Studienteilnehmer, die bei Studienbeginn ein oder mehrere Medikamente zur Behandlung von MC einnahmen, so beträgt der Unterschied 10,9 Prozentpunkte (GALAXI 1 92,7%, gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3 81,8%). In der Gesamtschau weisen die Studie GALAXI 1 und die gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 trotz Unterschieden in einzelnen Patientencharakteristika eine hohe Vergleichbarkeit auf und bilden gemeinsam die Zielpopulation präzise ab.

Zwischenfazit zur inhaltlichen Vergleichbarkeit

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Studie GALAXI 1 und die gepoolte Analyse der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 hinsichtlich Fragestellung, Studiendesign, Patientenpopulation und der Endpunkterhebung ausreichend vergleichbar sind und keine inhaltliche Heterogenität besteht. Eine metaanalytische Zusammenfassung ist somit grundsätzlich möglich.

Methodik der Metaanalyse

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (69) erfolgt die Darstellung einer Metaanalyse in Form von Forest Plots, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle aufgeführt sind. Im vorliegenden Dossier werden dementsprechend die Effektschätzer der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 abgebildet. Entsprechend dem im IQWiG Methodenpapier vorgeschlagenen Vorgehen (69) wird die Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (69). Für die Berechnungen wurde R in der Version 4.3.3 mit dem Paket *meta* in der Version 8.0.2 verwendet. Bei binären Endpunkten dienen die Anzahl der Ereignisse *n* und die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten *N* als Input für die *metabin* Funktion des *meta* Paketes. Bei Vorliegen von Nullzellen erfolgt die Addition eines Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel (69). Da die auf den Forestplots dargestellten Effektschätzer durch das *meta* Paket aus den einfachen *n* und *N* ohne Stratifizierung berechnet werden, können sich geringfügige Abweichungen von den in Modul 4 dargestellten Effektschätzern ergeben.

Zur Überprüfung der statistischen Heterogenität werden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür erfolgt eine metaanalytische Zusammenfassung zunächst innerhalb der Kategorien einer Subgruppe. Als Interaktions-p-Wert wird der p-Wert des Cochran-Q-Test über die Metaanalyse-Schätzer der Subgruppenkategorien herangezogen.

Zudem wird das I^2 -Maß berichtet. Der p-Wert des Interaktionstests und das I^2 -Maß können den Forest Plots der Metaanalyse entnommen werden. Im Falle eines Interaktions-p-Wertes $<0,05$ erfolgt die Ergebnisdiskussion nicht anhand der Metaanalyse-Ergebnisse, sondern es werden die Ergebnisse der GALAXI 1 bzw. der GALAXI 2 und GALAXI 3 gepoolten Effektschätzer herangezogen.

Subgruppenanalysen erfolgen für die Subgruppen, die sowohl für GALAXI 1 als auch für GALAXI 2 und GALAXI 3 übereinstimmend präspezifiziert sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Der G-BA Modulvorlage folgend werden für die Metaanalyse im Abschnitt 4.3.1.3.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppen Alter ($\leq$ Median vs. $>$ Median), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Region (Asien vs. Osteuropa vs. Nord Amerika vs. Rest der Welt) und die Krankheitsschwere gemessen am CDAI (≤ 300 vs. > 300) dargestellt. Die Ergebnisse für weitere Subgruppen findet sich in Anhang 4-I in tabellarischer Form.

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.

Um die Robustheit der Ergebnisse der signifikanten und für die Zusatznutzenableitung in Abschnitt 4.4.2 relevanten Wirksamkeitsendpunkte zu überprüfen, werden für diese Endpunkte die Ergebnisse auf der Hauptebene (ohne Subgruppenanalysen) sowie der Metaanalyse unter Verwendung der gesamten randomisierten Population der Studie GALAXI 1 (RAS) ergänzend ausgewertet. Dazu werden die in Abschnitt 4.2.5.2.4 und Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methoden für die Hauptanalysen angewendet. Die Ergebnisse, einschließlich Forest-Plots, sind in Anhang 4-J dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie die gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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 patienten-relevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) festgelegten Subgruppen ist für die Studie GALAXI 1 der Tabelle 4-14 und für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 der Tabelle 4-15 zu entnehmen. Die Subgruppen für die gepoolten Analysen sind übereinstimmend mit GALAXI 2/GALAXI 3 (Tabelle 4-15) definiert. Subgruppen, die nur für Patienten präspezifiziert sind, die auf eine vorherige Therapie mit einem Biologikum nicht angesprochen haben, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation B) werden im vorliegenden Modul 4A nicht dargestellt oder analysiert. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den Datenschnitt zu Woche 48 dargestellt.

Tabelle 4-14: Subgruppen für die Studie GALAXI 1 (Teilpopulation A)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit
Demographische Merkmale		
Alter ^a	• ≤ Median • > Median	d)
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	d)
Ethnie	• Weiß • Nicht weiß	d)
Gewicht zu Baseline (Median) ^a	• > Median • ≤ Median	d)
Gewicht zu Baseline (Quartile) ^a	• ≤1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil • >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	d)
Region ^b	• Asien • Osteuropa • Nordamerika • Rest der Welt	d)
Merkmale der MC-Erkrankung		
Dauer des Morbus Crohn	• ≤5 Jahre • >5 Jahre bis ≤15 Jahre • >15 Jahre	d)
Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	• Nur Ileum • Nur Kolon • Ileum und Kolon	d)
CDAI Score	• ≤300 • >300	d)
CRP-Wert	• ≤3 mg/L • >3 mg/L	d)
Fäkales Calprotectin	• ≤250 µg/g • >250 µg/g	d)
SES-CD (3 Kategorien)	• <7 • ≥7 bis - ≤16 • >16	d)
SES-CD (2 Kategorien)	• ≤12 • >12	d)
SES-CD ≥6 bei Kolon und/ oder Ileokolon oder SES-CD ≥4 bei isolierter Erkrankung des Ileums	• ja • nein	d)
Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥2	• ja • nein	d)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline		
Orale 5-ASA Präparate	• erhalten • nicht erhalten	d)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit
Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethsondipropionat	• erhalten • nicht erhalten	d)
6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	d)
Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	d)
Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	d)
Vorthérapien zur Behandlung des MC		
Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	d)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	• ja • nein	d)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	d)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	d)
Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie	• Bio-naiv • Bio-erfahren^c	d)
a: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 1 liegt das mediane Alter bei 36 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 67,9 kg, mit einer Spanne von 35-153,3 kg und einem Interquartilsabstand von 58,0-78,5 kg. b: Asien = China, Japan, Taiwan, Korea, Malaysia; Osteuropa = Belarus, Bosnien und Herzegowina, Tschechien, Georgien, Ungarn, Lettland, Litauen, Mazedonien, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Ukraine; Nord Amerika = USA und Kanada; Rest der Welt = Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Neu Seeland, Australien, Südafrika, Tunesien, Jordan, Libanon, Türkei c: In die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind sowohl Bio-naive Patienten eingeschlossen, als auch Patienten, die bereits gegenüber einer Biologikatherapie exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Bio-erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet. d: Diese Subgruppen sind nur für den primären Endpunkt der Studie GALAXI 1 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden. Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (7)		

Tabelle 4-15: Subgruppen für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 und gepoolte Analysen (Teilpopulation A)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit
Demographische Merkmale		
Alter ^{a, b}	• ≤ Median • > Median	e)
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	e)
Ethnie	• Weiß • Nicht-weiß	e)
Gewicht zu Baseline ^{a, b}	• ≤ 1. Quartil • >1. Quartil und ≤2. Quartil • >2. Quartil und ≤3. Quartil • >3. Quartil	e)
Region ^c	• Asien • Osteuropa • Nord Amerika • Rest der Welt	e)
Merkmale der MC-Erkrankung		
Dauer des Morbus Crohn	• ≤5 Jahre • >5 Jahre bis ≤15 Jahre • >15 Jahre	e)
Betroffene gastrointestinale Bereiche (basierend auf zentraler Auswertung)	• Nur Ileum • Nur Kolon • Ileum und Kolon	e)
CDAI Score	• ≤300 • >300	e)
CRP-Wert (Grenzwert 3 mg/L)	• ≤3 mg/L • >3 mg/L	e)
CRP-Wert (Grenzwert 5 mg/L)	• ≤5 mg/L • >5 mg/L	e)
Fäkales Calprotectin	• ≤250 µg/g • >250 µg/g	e)
SES-CD	• ≤12 • >12	e)
Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥2	• ja • nein	e)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline		
Orale 5-ASA Präparate	• erhalten • nicht erhalten	e)
Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethsondipropionat	• erhalten • nicht erhalten	e)
6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	e)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit
Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	e)
Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	• erhalten • nicht erhalten	e)
Vorthérapien zur Behandlung des MC		
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 intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	e)
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	• ja • nein	e)
Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie	• Bio-naiv • Bio-erfahren^d	e)
a: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 2 liegt das mediane Alter bei 34 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 65,0 kg, mit einer Spanne von 36,3-126,0 kg und einem Interquartilsabstand von 55,2-77,0 kg. b: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 3 liegt das mediane Alter bei 34 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 67,6 kg, mit einer Spanne von 28-134,7 kg und einem Interquartilsabstand von 55,7-80,0 kg. c: Asien = China, Indien, Japan, Taiwan, Süd Korea, Malaysia; Osteuropa = Belarus, Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechien, Georgien, Ungarn, Lettland, Litauen, Mazedonien, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Ukraine; Nord Amerika = USA und Kanada; Rest der Welt = Österreich, Belgien, Brasilien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Australien, Südafrika, Tunesien, Jordan, Libanon, Türkei, Saudi Arabien d: In die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind sowohl Bio-naive Patienten eingeschlossen, als auch Patienten, die bereits gegenüber einer Biologikatherapie exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Bio-erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet. e: Diese Subgruppen sind für die co-primären und sekundären Endpunkte der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Darunter fallen von den im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkten das Endoskopische Ansprechen, die Endoskopische Remission und die PRO-2 Remission. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden. Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (8, 9)		

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen beinhalten die 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.

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 zeitadjustierten Analysen wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das 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 (69) 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 (10) und in Anhang 4-L 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, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) 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.

Die Methodik der Subgruppenanalysen für die Metaanalyse ist in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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.

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

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

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

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

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.*

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GALAXI 1 (CNT01959CRD3001)	ja	ja	laufend	48 Wochen LTE: Woche 48 bis 252 Datenschnitte bis Woche 48: - Woche 12 Interimsanalyse (wenn die ersten 250 randomisierten Patienten (Initiale Dosisentscheidungskohorte) Woche 12 erreicht haben oder die Studie vorher abgebrochen haben) - Woche 24 Interimsanalyse (wenn die Initiale Dosisentscheidungskohorte Woche 24 erreicht hat oder die Studie vorher abgebrochen hat)	Prüfintervention GUS 1.200mg i.v. -> GUS 200mg q4w, GUS 600mg i.v. -> GUS 200mg q4w, GUS 200mg i.v. -> GUS 100mg q8w Vergleichsintervention UST ~6mg/kg i.v. -> UST 90mg q8w Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				- Woche 48 Datenschnitte der LTE: - Woche 96 - Woche 152 - Woche 192 - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite - Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.	
GALAXI 2 (CNT01959CRD3 001)	ja	ja	laufend	48 Wochen LTE: Woche 48 bis 252 Datenschnitte bis Woche 48: - Woche 48 Datenschnitte der LTE: - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite - Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.	Prüfintervention GUS 200mg i.v. -> GUS 200mg q4w, GUS 200mg i.v. -> GUS 100mg q8w Vergleichsintervention: UST ~6mg/kg i.v. -> UST 90mg q8w, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GALAXI 3 (CNTO1959CRD3 001)	ja	ja	laufend	48 Wochen LTE: Woche 48 bis 252 Datenschnitte bis Woche 48: - Woche 48 Datenschnitte der LTE: - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheits-visite - Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.	Prüfintervention GUS 200mg i.v. - > GUS 200mg q4w GUS 200mg i.v. - > GUS 100mg q8w Vergleichsintervention UST ~6mg/kg i.v. -> UST 90mg q8w, Placebo
GRAVITI (CNTO1959CRD3 004)	ja	ja	laufend	Gesamtstudiendauer: Bis zu 109 Wochen Hauptbehandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 72 Wochen Post-Behandlungsphase (FES Follow-up Visite): Bis etwa 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienintervention Datenschnitte bis Woche 48:	Prüfintervention GUS 400mg s.c. - > GUS 200mg q4w GUS 400mg s.c. - > GUS 100mg q8w Vergleichsintervention: Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				- Woche 24 - Woche 48 Datenschnitte der Anschlussstudie: - Finaler Datenschnitt: Nachdem der letzte Patient die letzte geplante Visite abgeschlossen hat. - Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.	
DUET-CD (78934804CRD2001)	nein	ja	laufend	48 Wochen LTE: Woche 48 bis 240 Datenschnitte bis Woche 48: - Interimsanalyse: Wenn die ersten 250 randomisierten und behandelten Patienten Woche 12 erreicht haben oder die Studie vorher abgebrochen haben und mindestens die ersten 110 randomisierten und behandelten Patienten Woche 24	Prüfintervention Kombinations-therapie (GUS/GOL) 320 mg/160 mg s.c. -> Kombinations-therapie (GUS/GOL) 160 mg/80 mg q4w Kombinations-therapie (GUS/GOL) 320 mg/160 mg s.c. -> Kombinations-therapie (GUS/GOL) 40 mg/40 mg q4w, Kombinations-therapie (GUS/GOL), 320 mg/160 mg s.c. -> Kombinations-

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				erreicht haben oder die Studie vorher abgebrochen haben). - Woche 48 (Primäre Analyse) Datenschnitte der LTE: - Finaler Datenschnitt: Wenn alle Patienten, die in die LTE übergegangen sind, das Ende der LTE erreicht haben oder die Studie vorher abgebrochen haben. - Es können zusätzliche Datenschnitte während der LTE (vor dem finalen Datenschnitt) geplant werden.	therapie (GUS/GOL) 20 mg/20 mg q4w Vergleichsintervention: GUS 400 mg s.c. -> GUS 200 mg q4w GOL 200 mg s.c. -> GOL 100 mg q4w Placebo
FUZION CD (CNT01959CRD3 005)	nein	ja	laufend	48 Wochen LTE: Woche 48 bis 96 (bzw. bis GUS in den teilnehmenden Ländern kommerziell verfügbar wird oder die Entwicklung von GUS im AWG eingestellt wird) Datenschnitte bis Woche 48:	Prüfintervention GUS 200mg i.v. -> GUS 200mg q4w GUS 200mg i.v. -> GUS 100mg q8w Vergleichsintervention Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				- Interimsanalyse: Wenn etwa 50% der Studienteilnehmer Woche 24 erreicht haben oder die Studie vorher abgebrochen haben. Zweck der Interimsanalyse ist die Sinnhaftigkeit zu evaluieren. - Woche 48 Datenschnitte der LTE: Woche 112	
Abkürzungen: FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); GOL: Golimumab, GUS: Guselkumab, i.v.: intravenös, LTE: Langzeitanschlussstudie (Long Term Extension); mg: Milligramm; q4w: alle vier Wochen, q8w: alle 8 Wochen, s.c.: subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 4-16 geben den Stand vom 16.04.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DUET-CD (78934804CRD2001)	Abweichender Komparator (JNJ-78934804, Golimumab, Placebo)
GRAVITI (CNT01959CRD3004)	Abweichender Komparator (Placebo)
FUZION CD (CNT01959CRD3005)	Abweichender Komparator (Placebo)

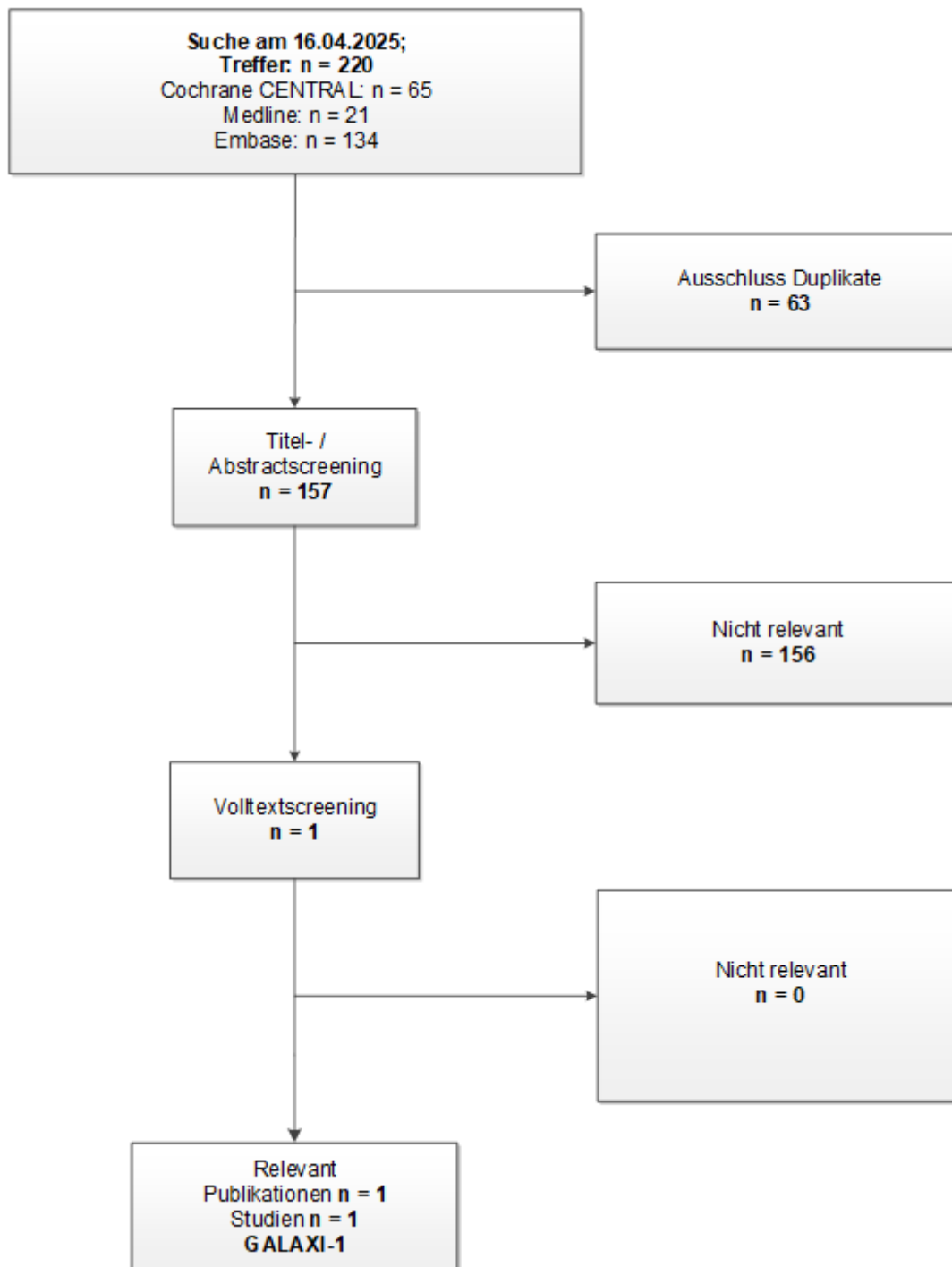
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Morbus Crohn, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 220 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=63) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 157 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Guselkumab im Anwendungsgebiet selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 156 Publikationen für die Bewertung von Guselkumab im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende 1 Publikation wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 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 GALAXI 1 bezieht: Danese et al. 2024 (168).

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 4-16) 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 4-18: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GALAXI 1 (CNT01959 CRD3001)	clinicaltrials.gov: NCT03466411 (169) EU-CTR: EudraCT 2017- 002195-13 (170) CTIS: 2023-504736-18 (171)	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: CTISEU-CTR:				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 4-18 den Stand vom 16.04.2025 wieder.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) 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 (172).

Die Studienregistersuche nach RCT mit Guselkumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-20). Die Studie GALAXI 1 wird in den Registern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS identifiziert.

Durch die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce und auf dem Suchportal der EMA werden keine Ergebnisberichte zur Studie GALAXI 1 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 4-16) 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 4-19: 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)
GALAXI 1 (CNTO1959 CRD3001, NCT03466411)	Keine Dokumente auf der Internetseite des G-BA identifiziert.			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 der Tabelle 4-19 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 4-20: 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)						
GALAXI 1 (CNT01959 CRD3001)	ja	ja	nein	ja (7)	Ja (169-171)	(168)
GALAXI 2 (CNT01959 CRD3001)	ja	ja	nein	ja (8)	ja (169-171)	(168)
GALAXI 3 (CNT01959 CRD3001)	ja	ja	nein	ja (9)	ja (169-171)	(168)
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.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-21: 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
GALAXI 1	1:1:1:1:1 randomisiert, doppelblind, parallel, placebo- und aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase II	Erwachsene mit aktivem moderaten bis schweren Morbus Crohn	<u>Gruppe 1 (n=73)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 1.200 mg intravenös (i.v.) alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-44 Teilnehmer setzen die Behandlung mit Guselkumab 200 mg subkutan (s.c.) zur Erhaltung alle 4 Wochen (q4w) fort <u>Gruppe 2 (n=73)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 600 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-44 Teilnehmer setzen die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. zur Erhaltung alle 4 Wochen (q4w) fort	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 252 Wochen <u>Screening-Phase:</u> 5 Wochen vor Randomisierung <u>Verblindete Behandlungsphase:</u> Woche 0-48 Vor dem Woche 48 Datenbankschluss (Phase 2/GALAXI 1) wird außerdem die Behandlung für Teilnehmer, die bereits in die LTE übergegangen sind, verblindet fortgeführt. <u>Open Label Behandlungsphase:</u>	Die Studie wurde an 128 Studienzentren in 32 Ländern durchgeführt Australien (1) Belarus (4) Belgien (1) Bosnien und Herzegowina (2) Deutschland (4) Frankreich (8) Georgien (3) Griechenland (1) Israel (2) Italien (4) Japan (16) Jordanien (2) Kanada (2) Korea (6) Kroatien (1) Lettland (1) Libanon (1) Litauen (2) Malaysia (2) Mazedonien (1) Neuseeland (1) Österreich (1) Polen (13) Russland (9) Serbien (5)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Änderung des CDAI- Scores zu Baseline in Woche 12 <u>Weitere Endpunkte:</u> Endoskopisches Ansprechen Endoskopische Remission (SES-CD ≤2) Endoskopische Heilung PRO-2 Remission Anhaltende PRO-2 Remission Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission EQ-5D VAS IBDQ PROMIS-29 PROMIS Fatigue SF- 7a PGIS PGIC

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>Gruppe 3 (n=73)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 16-40 Teilnehmer setzen die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. zur Erhaltung alle 8 Wochen (q8w) fort <u>Gruppe 4 (n=71)^a:</u> Woche 0 Ustekinumab als Induktionsdosis i.v. mit etwa 6 mg/kg • Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg) • Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg und ≤85 kg)	Ab dem Woche 48 Datenbankschluss wird die LTE (Phase 2/GALAXI 1) ohne Verblindung fortgeführt. Visite zum Abbruch der Studienmedikation <u>(Study Intervention Discontinuation (SID) Visit)</u>: Die SID-Visite wird zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation durchgeführt. Bei vorzeitigem vollständigen Beenden der Studie findet nur die SID- Visite statt. <u>Finale Wirksamkeits- und Sicherheits- Follow-up-Visite (FES):</u>	Slowakei (2) Spanien (3) Taiwan (1) Tschechische Republik (3) Türkei (4) Ukraine (3) USA (19) 05/2018 - laufend	BSFS AP-NRS Fistelfreiheit (post- hoc) (Vollständiges) Fistelansprechen Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			- Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg) Woche 8-40 Teilnehmer erhalten Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) <u>Gruppe 5 (n=70)^a:</u> Woche 0-8 Placebo i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-44 Teilnehmer setzen die Behandlung entsprechend ihrem klinischen Ansprechen fort: - Placebo-Responder: Setzen die Placebo-Behandlung alle 4 Wochen (q4w) fort	Die FES-Visite sollte etwa 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgen. Dies gilt auch für Teilnehmer, die die Studienintervention vor Woche 240 abbrechen. <u>Analysezeitpunkte:</u> <u>Bis Woche 48:</u> Woche 48 LTE: - Woche 96 - Woche 152 - Woche 192 - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheitserhebung		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Placebo-Nichtresponder: Erhalten eine einzelne Ustekinumab-i.v.-Induktionsdosis in Woche 12 (gewichtsbasiert e-i.v.-Dosen, die etwa 6 mg/kg entsprechen). In Woche 20 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab (90 mg subkutan) alle 8 Wochen (q8w) bis Woche 44	Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GALAXI 2	2:2:2:1 randomisiert, doppelblind, parallel, placebo- und aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene mit aktivem moderaten bis schweren Morbus Crohn	<u>Gruppe 1 (n=148)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-44 Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) als Erhaltungstherapie <u>Gruppe 2 (n=148)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 16-40 Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) als Erhaltungstherapie <u>Gruppe 3 (n=150)^a:</u> Woche 0 Ustekinumab i.v. (gewichtsbasierte	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 256 Wochen <u>Screening-Phase:</u> 5 Wochen vor Randomisierung <u>Verblindete Behandlungsphase:</u> 48 Wochen ab Randomisierung <u>Open Label Behandlungsphase:</u> Ab dem Woche 48 Datenbankschluss wird die LTE (Phase 2/GALAXI 1) ohne Verblindung fortgeführt. <u>Visite zum Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation (SID) Visit):</u> Die SID-Visite wird zum Zeitpunkt des	Die Studie wurde an 186 Studienzentren in 36 Ländern durchgeführt. Australien (5) Belgien (1) Bosnien und Herzegowina (2) Brasilien (11) China (21) Deutschland (8) Frankreich (8) Georgien (1) Indien (2) Israel (3) Italien (2) Japan (19) Jordanien (3) Kanada (7) Lettland (2) Libanon (4) Malaysia (1) Mazedonien (1) Neuseeland (2) Niederlande (2) Österreich (1) Polen (23) Portugal (3) Russland (9) Saudi-Arabien (1) Serbien (4) Slowakei (2)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Klinische Remission zu Woche 12 Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <u>Weitere Endpunkte:</u> <u>Endoskopisches Ansprechen</u> Endoskopische Remission (SES-CD ≤2) Endoskopische Heilung PRO-2 Remission Anhaltende PRO-2 Remission Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission EQ-5D VAS IBDQ PROMIS-29 PROMIS Fatigue SF- 7a

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Dosis, in etwa 6 mg/kg, wie folgt beschrieben) • Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg) • Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg and ≤85 kg) • Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg) Woche 8-40 Ustekinumab s.c. als Erhaltungsdosis 90 mg alle 8 Wochen (q8w) <u>Gruppe 4 (n=77)^a:</u> Woche 0-8 Placebo i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-40/44	Abbruchs der Studienmedikation durchgeführt. Bei vorzeitigem vollständigen Beenden der Studie findet nur die SID-Visite statt. <u>Finale Wirksamkeits- und Sicherheits-Follow-up-Visite (FES):</u> Die FES-Visite sollte etwa 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgen. Dies gilt auch für Teilnehmer, die die Studienintervention vor Woche 240 abbrechen. <u>Analysezeitpunkte:</u> Datenschnitte bis Woche 48: - Woche 48	Spanien (3) Südkorea (6) Taiwan (1) Tschechische Republik (3) Tunesien (3) Türkei (1) Ukraine (5) Ungarn (2) USA (14) 01/2020 – laufend	PROMIS Fatigue SF-5a PGIS PGIC BSFS AP-NRS Fistelfreiheit (post-hoc) (Vollständiges) Fistelansprechen Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Teilnehmer setzen ihre Behandlung basierend auf ihrem klinischen Ansprechen wie folgt fort: Placebo Responder: Setzen die Behandlung mit Placebo alle 4 Wochen (q4w) von Woche 12 bis Woche 44 fort. Placebo Non-Responder: Erhalten eine einfache Induktionsdosis Ustekinumab i.v. zu Woche 12 (gewichtsbasierte i.v. Dosis, wie oben beschrieben). Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab s.c. 90 mg q8w bis Woche 44 als Erhaltungstherapie.	Datenschnitte der LTE: - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GALAXI 3	2:2:2:1 randomisiert, doppelblind, parallel, placebo- und aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene mit aktivem moderaten bis schweren Morbus Crohn	<u>Gruppe 1 (n=151)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-44 Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) als Erhaltungstherapie <u>Gruppe 2 (n=148)^a:</u> Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 16-40 Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) als Erhaltungstherapie <u>Gruppe 3 (n=150)^a:</u> Woche 0 Ustekinumab i.v. (gewichtsbasierte	<u>Studiendauer insgesamt:</u> 256 Wochen <u>Screening-Phase:</u> 5 Wochen vor Randomisierung <u>Verblindete Behandlungsphase:</u> 48 Wochen ab Randomisierung <u>Open Label Behandlungsphase:</u> Ab dem Woche 48 Datenbankschluss wird die LTE (Phase 2/GALAXI 1) ohne Verblindung fortgeführt. Visite zum Abbruch der Studienmedikation (<i>Study Intervention Discontinuation (SID) Visit</i>): Die SID-Visite wird zum Zeitpunkt des	Die Studie wurde an 198 Studienzentren in 39 Ländern durchgeführt. Australien (5) Belarus (1) Belgien (1) Bosnien und Herzegowina (3) Brasilien (11) China (20) Deutschland (5) Frankreich (3) Georgien (1) Indien (2) Israel (3) Italien (4) Japan (21) Jordanien (4) Kanada (6) Kolumbien (1) Kroatien (2) Lettland (2) Libanon (5), Malaysia (1) Mazedonien (1) Neuseeland (2) Niederlande (2) Polen (21) Portugal (1) Russland (11) Saudi-Arabien (1)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Klinische Remission zu Woche 12 Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <u>Weitere Endpunkte:</u> Endoskopisches Ansprechen Endoskopische Remission (SES-CD ≤2) Endoskopische Heilung PRO-2 Remission Anhaltende PRO-2 Remission Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission EQ-5D VAS IBDQ PROMIS-29 PROMIS Fatigue SF- 7a

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Dosis, in etwa 6 mg/kg, wie folgt beschrieben) • Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg) • Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg and ≤85 kg) • Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg) Woche 8-40 Ustekinumab s.c. als Erhaltungsdosis 90 mg alle 8 Wochen (q8w) <u>Gruppe 4 (n=76)^a:</u> Woche 0-8 Placebo i.v. alle 4 Wochen (q4w) Woche 12-40/44	Abbruchs der Studienmedikation durchgeführt. Bei vorzeitigem vollständigen Beenden der Studie findet nur die SID-Evaluation statt. <u>Finale Wirksamkeits- und Sicherheits-Follow-up-Visite (FES):</u> Die FES-Visite sollte etwa 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgen. Dies gilt auch für Teilnehmer, die die Studienintervention vor Woche 240 abbrechen. <u>Analysezeitpunkte:</u> Datenschnitte bis Woche 48: - Woche 48	Serbien (4) Slowakei (2) Spanien (3) Südkorea (7) Taiwan (1) Tschechische Republik (5) Tunesien (3) Türkei (1) Ukraine (5) Ungarn (5) USA (20) Vereinigtes Königreich (2) 01/2020 - laufend	PROMIS Fatigue SF-5a PGIS PGIC BSFS AP-NRS Fistelfreiheit (post-hoc) (Vollständiges) Fistelansprechen Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Teilnehmer setzen ihre Behandlung basierend auf ihrem klinischen Ansprechen wie folgt fort: <u>Placebo Responder:</u> Setzen die Behandlung mit Placebo alle 4 Wochen (q4w) von Woche 12 bis Woche 44 fort. <u>Placebo Non-Responder:</u> Erhalten eine einfache Induktionsdosis Ustekinumab i.v. zu Woche 12 (gewichtsbasierte i.v. Dosis, wie oben beschrieben). Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab s.c. 90 mg q8w bis Woche 44 als Erhaltungstherapie.	Datenschnitte der LTE: - Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite Es können bei Bedarf zusätzliche Datenschnitte während der LTE hinzugefügt werden.		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Die Angabe zur Patientenzahl bezieht sich auf die gesamte Anzahl randomisierter Studienteilnehmer, unabhängig von der jeweiligen Teilpopulation. Die Anzahl der Studienteilnehmer je Studienarm in der Teilpopulation A ist Abschnitt 4.3.1.2.1.1 zu entnehmen. Abkürzungen: AP-NRS: Abdominal Pain Numerical Rating Scale; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visuelle Analogskala; FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheits- Follow-up-Visite; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; IBQD: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; kg: Kilogramm; LTE: Long Term Extension; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIC: Patient's Global Impression of Change PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; q4w: Alle 4 Wochen; q8w: Alle 8 Wochen; RCT: Randomisierste kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); s.c.: subcutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SID: Study Intervention Discontinuation						

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
GALAXI 1	GUS 1.200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von GUS 200 mg q4w ab Woche 12 bis Woche 44 (Erhaltung)	GUS 600 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von GUS 200 mg q4w ab Woche 12 bis Woche 44 (Erhaltung)	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von GUS 100 mg q8w ab Woche 16 bis Woche 40 (Erhaltung)	UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 0 (Induktion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 8 bis Woche 40 (Erhaltung)	PBO i.v. . in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von PBO q4w (PBO- Induktions- Respon- der) von Woche 12 bis Woche 44 ODER UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 12 (Induk- tion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 20 bis Woche 44	Folgendes gilt für GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 gleichermaßen: Dokumentation von Vor- und Begleittherapien: Therapien, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienintervention verabreicht werden müssen im eCRF dokumentiert werden. Impfungen gegen COVID-19 müssen, unabhängig vom Zeitpunkt, im eCRF dokumentiert werden. Alle Behandlungen (verschreibungspflichtige und nicht- verschreibungspflichtige Medikamente, einschließlich Impfstoffe, pflanzliche Ergänzungsmittel, nicht- pharmakologische Therapien wie elektrische Stimulation,

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
GALAXI 2	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induk- tion) gefolgt von GUS 200 mg q4w ab Woche 12 bis Woche 44 (Erhaltung)	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induk- tion) gefolgt von GUS 100 mg q8w ab Woche 16 bis Woche 40 (Erhaltung)	UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 0 (Induk- tion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 8 bis Woche 40 (Erhaltung)	PBO i.v. . in Woche 0, 4 und 8 (Induk- tion) gefolgt von PBO q4w (PBO- Responder) von Woche 12 bis Woche 44 ODER UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 12 (Induktion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 20 bis Woche 44	/	Akupunktur, besondere Ernährungsformen oder Sportprogramme), die von der Studienintervention abweichen müssen im eCRF dokumentiert werden. Dies beinhaltet die Art, Dauer, Dosierung, Darreichungsform und Indikation. Vorbehandlung: Teilnehmer, die zu Baseline (Woche 0) orale 5-ASA Präparate, orale Kortikosteroide, konventionelle Immunmodulatoren (AZA, 6-MP oder MTX), Antibiotika und/oder enterale Ernährung zur Behandlung ihres MC erhalten, sollten vor Baseline für die vorgeschriebenen

GALAXI 3	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von GUS 200 mg q4w ab Woche 12 bis Woche 44 (Erhaltung)	GUS 200 mg i.v. in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von GUS 100 mg q8w ab Woche 16 bis Woche 40 (Erhaltung)	UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 0 (Induktion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 8 bis Woche 40 (Erhaltung)	PBO i.v. . in Woche 0, 4 und 8 (Induktion) gefolgt von PBO q4w (PBO- Induktions- Responder) von Woche 12 bis Woche 44 ODER UST ~6 mg/kg i.v. in Woche 12 (Induktion) gefolgt von UST 90 mg q8w ab Woche 20 bis Woche 44	/	Zeiträume eine stabile Dosierung erhalten haben. Begleittherapien: Teilnehmer, die die o.g. Therapien zur Behandlung des MC zu Baseline erhalten, sollten, mit Ausnahme oraler Kortikosteroide, bis Woche 48 eine stabile Dosierung der Begleitmedikation erhalten. Nach Woche 0 können Behandlungen nur dann abgebrochen oder reduziert werden, wenn der Prüfarzt dies aufgrund von Toxizität oder anderweitiger medizinischer Notwendigkeit für notwendig befindet. In diesem Fall sollte die Therapie auch dann nicht wieder aufgenommen werden, wenn die Toxizität wieder verschwindet. - Verringerung der Kortikosteroiddosis (Tapering): Baseline Dosierungen der Kortikosteroide müssen bis Woche 12 beibehalten werden. Alle Teilnehmer müssen ab Woche 12 mit der Verringerung der Kortikosteroiddosierung entsprechend des empfohlenen Schemas beginnen, es sei denn dies ist medizinisch nicht möglich. - Verbotene Begleittherapien: Teilnehmer, die die folgenden Behandlungen während ihrer Studienteilnahme initiiieren, müssen die Studienmedikation abbrechen. ○ Andere Immunmodulatoren als AZA, 6-MP oder MTX ○ Immunmodulierende Biologikatherapien

- Experimentelle Therapien zur Behandlung des MC
- Thalidomid oder verwandte Präparate
- Woche 0 bis 48: Teilnehmer sollten in diesem Zeitraum keine der folgenden MC-spezifischen Begleitmedikationen neu initiieren: Orale oder rektale 5-ASA Präparate, Immunmodulatoren (AZA, 6-MP oder MTX), orale, parenterale oder rektale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason dipropionat, Antibiotika als primäre Therapie des MC, vollständige parenterale oder enterale Ernährung als Behandlung des MC. Wenn die genannten Therapien initiiert werden oder bestehende Dosierungen aufgrund medizinischer Notwendigkeit geändert werden, sollten die Teilnehmer weiterhin alle geplanten Erhebungen durchführen. Dies wird zwar nicht als Abweichung vom Protokoll betrachtet und die Patienten verbleiben auf der ihnen im Rahmen der Studie zugewiesenen Therapie, ggf. kann dies jedoch als Behandlungsversagen gewertet werden ^a.
- Woche 12 bis 48: In diesem Zeitraum kann die Dosis der Kortikosteroide vorübergehend (d. h. für <4 Wochen) erhöht werden, wenn dies aus anderen Gründen als der Behandlung des MC notwendig ist (bspw. Operationen, Asthma oder adrenokortikale Insuffizienz).
- Woche 48 bis 240 (Langzeitanchlussstudie):

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
						Begleittherapien zur Behandlung des MC, einschließlich 5-ASAs, Kortikosteroide, Antibiotika und Immunmodulatoren (AZA, 6-MP, MTX) und/oder parenterale oder enterale Ernährung können im Ermessen des Prüfarztes verabreicht oder verändert werden.
a: Für die Auswertungen, die im vorliegenden Dossier präsentiert werden, werden alle zu Woche 48 verfügbaren Daten herangezogen und gehen mit den entsprechenden Ergebnissen in die Analyse der jeweiligen Endpunkte ein. Siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4 zu interkurrenten Ereignissen. Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; eCRF: elektronisches Fallberichtsfomular (electronic Case Report Form); ggf.: gegebenenfalls; GUS: Guselkumab; kg: Kilogramm; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; o.g.: oben genannt PBO: Placebo; q4w: Alle 4 Wochen; q8w: Alle 8 Wochen; UST: Ustekinumab; z. B.: zum Beispiel Quelle: (103)						

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	29	26	55
MW (SD)	39,86 (14,7)	36,46 (11,19)	38,25 (13,15)
Median	38	36	36
Spanne	(19; 74)	(19; 57)	(19; 74)
IQ Spanne	(28; 53)	(27; 42)	(27; 47)
<i>Geschlecht</i>			
N	29	26	55
Weiblich	10 (34,5%)	7 (26,9%)	17 (30,9%)
Männlich	19 (65,5%)	19 (73,1%)	38 (69,1%)
<i>Ethnie</i>			
N	29	26	55
Asiatisch	4 (13,8%)	1 (3,8%)	5 (9,1%)
Hawaiianisch oder andere pazifische Ureinwohner	0	0	0
Weiß	25 (86,2%)	25 (96,2%)	50 (90,9%)
<i>Ethnizität</i>			
N	29	26	55
Hispanoamerikaner oder Latino	0	0	0
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	29 (100%)	26 (100%)	55 (100%)
Nicht berichtet	0	0	0
<i>Region</i>			
N	29	26	55
Asien	4 (13,8%)	1 (3,8%)	5 (9,1%)
Osteuropa	22 (75,9%)	25 (96,2%)	47 (85,5%)
Nord Amerika	1 (3,4%)	0	1 (1,8%)
Rest der Welt	2 (6,9%)	0	2 (3,6%)
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	29	26	55
MW (SD)	73,76 (18,25)	66,76 (13,48)	70,45 (16,41)
Median	71,9	65,3	69
Spanne	(42,5; 125,2)	(49; 105)	(42,5; 125,2)
IQ Spanne	(64; 88)	(58,2; 73)	(60,1; 75)

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Größe (cm)			
N	29	26	55
MW (SD)	173,67 (10,62)	171,66 (7,81)	172,72 (9,37)
Median	174	171,5	173
Spanne	(156; 190)	(160; 192)	(156; 192)
IQ Spanne	(166; 182)	(164; 177)	(164; 180)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Dauer des MC (in Jahren)			
N	29	26	55
MW (SD)	8,7 (13,02)	6,39 (6,16)	7,61 (10,33)
Median	4,2	4,5	4,2
Spanne	(0,44; 58,92)	(0,43; 28,34)	(0,43; 58,92)
IQ Spanne	(1,91; 9,79)	(1,95; 10,62)	(1,91; 10,62)
≤5 Jahre	17 (58,6%)	13 (50%)	30 (54,5%)
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	7 (24,1%)	12 (46,2%)	19 (34,5%)
>15 Jahre	5 (17,2%)	1 (3,8%)	6 (10,9%)
CDAI-Score			
N	29	26	55
MW (SD)	301,41 (52,45)	315,12 (59,5)	307,89 (55,79)
Median	303	299,5	301
Spanne	(223; 400)	(236; 425)	(223; 425)
IQ Spanne	(255; 347)	(265; 364)	(264; 351)
Stuhlfrequenz >3	20 (69%)	23 (88,5%)	43 (78,2%)
Abdomineller Schmerzscore >1	29 (100%)	25 (96,2%)	54 (98,2%)
Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerzscore >1	20 (69%)	22 (84,6%)	42 (76,4%)
PRO-2			
N	29	26	55
MW (SD)	140,17 (40,38)	150,53 (41,14)	145,07 (40,7)
Median	138	139,5	139
Spanne	(84; 252)	(96; 237)	(84; 252)
IQ Spanne	(105; 164)	(123; 169)	(116,67; 169)
SES-CD			
N	29	26	55

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
MW (SD)	12 (6,76)	13,42 (8,27)	12,67 (7,48)
Median	9	11,5	10
Spanne	(3; 28)	(3; 38)	(3; 38)
IQ Spanne	(7; 15)	(7; 18)	(7; 17)
<i>Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD-Score</i>			
N	29	26	55
Mild (3-6)	5 (17,2%)	6 (23,1%)	11 (20%)
Moderat (7-16)	18 (62,1%)	10 (38,5%)	28 (50,9%)
Schwerwiegend (>16)	6 (20,7%)	10 (38,5%)	16 (29,1%)
<i>CRP-Konzentration (mg/L)</i>			
N	29	26	55
MW (SD)	12,44 (25,74)	16,46 (25,63)	14,34 (25,53)
Median	3,5	5,8	4,3
Spanne	(0,1; 131)	(0,26; 98,2)	(0,1; 131)
IQ Spanne	(1,02; 7,86)	(0,82; 21,1)	(0,9; 13,6)
<i>Abnormales CRP (>3 mg/L)</i>			
N	29	26	55
Ja	18 (62,1%)	17 (65,4%)	35 (63,6%)
Nein	11 (37,9%)	9 (34,6%)	20 (36,4%)
<i>Fäkales Calprotectin (µg/g)</i>			
N	29	26	55
MW (SD)	1.227,24 (1.573,06)	1.019,31 (984,63)	1.128,95 (1.320,19)
Median	643	614	618
Spanne	(15; 7.060)	(52; 3.431)	(15; 7.060)
IQ Spanne	(180; 1.637)	(201; 1.635)	(180; 1.637)
<i>Abnormales fäkales Calprotectin (>250 µg/g)</i>			
N	29	26	55
Ja	18 (62,1%)	19 (73,1%)	37 (67,3%)
Nein	11 (37,9%)	7 (26,9%)	18 (32,7%)
<i>Fäkales Calprotectin >250 µg/g und CRP >3 mg/L</i>			
N	29	26	55
Ja	13 (44,8%)	13 (50%)	26 (47,3%)
Nein	16 (55,2%)	13 (50%)	29 (52,7%)

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>IBDQ</i>			
N	29	26	55
MW (SD)	124,59 (36,41)	129,31 (28,68)	126,82 (32,77)
Median	124	134	126
Spanne	(51; 193)	(70; 186)	(51; 193)
IQ Spanne	(99; 149)	(108; 149)	(104; 149)
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung</i>			
N	29	26	55
Nur Ileum	7 (24,1%)	3 (11,5%)	10 (18,2%)
Nur Kolon	15 (51,7%)	14 (53,8%)	29 (52,7%)
Ileum und Kolon	7 (24,1%)	9 (34,6%)	16 (29,1%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	2	5	7
1 Fistel	1 (50%)	4 (80%)	5 (71,4%)
>1 Fisteln	1 (50%)	1 (20%)	2 (28,6%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	2	5	7
MW (SD)	1,5 (0,71)	1,2 (0,45)	1,29 (0,49)
Median	1,5	1	1
Spanne	(1; 2)	(1; 2)	(1; 2)
IQ Spanne	(1; 2)	(1; 1)	(1; 2)
Lage der Fistel			
Perianal	2 (100%)	4 (80%)	6 (85,7%)
Perirektal	0	1 (20%)	1 (14,3%)
Andere	1 (50%)	0	1 (14,3%)
MC-bezogene Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände von Interesse			
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt</i>			
N	29	26	55
Nur Ileum	7 (24,1%)	4 (15,4%)	11 (20%)
Nur Kolon	9 (31%)	5 (19,2%)	14 (25,5%)
Ileum und Kolon	13 (44,8%)	17 (65,4%)	30 (54,5%)

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Proximaler Dünndarm/Magen/Ösophagus	0	1 (3,8%)	1 (1,8%)
Perianal	8 (27,6%)	6 (23,1%)	14 (25,5%)
Extraintestinale Manifestationen	9 (31%)	6 (23,1%)	15 (27,3%)
MC-bedingte Komplikationen			
N	29	26	55
Intraabdomineller Abszess	1 (3,4%)	3 (11,5%)	4 (7,3%)
Sinus-Trakte/Perforationen	0	1 (3,8%)	1 (1,8%)
Fisteln	7 (24,1%)	7 (26,9%)	14 (25,5%)
Strikturierende Komplikationen des MC	8 (27,6%)	5 (19,2%)	13 (23,6%)
Totale oder subtotale Kolektomie	3 (10,3%)	0	3 (5,5%)
Partielle Darmresektion	7 (24,1%)	4 (15,4%)	11 (20%)
Perianalchirurgie	7 (24,1%)	3 (11,5%)	10 (18,2%)
Andere Operationen im Zusammenhang mit MC	2 (6,9%)	3 (11,5%)	5 (9,1%)
Vollständige parenterale Ernährung	2 (6,9%)	0	2 (3,6%)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline			
Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline	25 (86,2%)	26 (100%)	51 (92,7%)
Einnahme immunmodulierender Medikamente	6 (20,7%)	15 (57,7%)	21 (38,2%)
Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	6 (20,7%)	15 (57,7%)	21 (38,2%)
Einnahme von Methotrexat	0	0	0
Einnahme oraler Aminosalicylate	17 (58,6%)	21 (80,8%)	38 (69,1%)
Einnahme von Antibiotika	2 (6,9%)	1 (3,8%)	3 (5,5%)
Einnahme oraler Kortikosteroide	15 (51,7%)	13 (50%)	28 (50,9%)
Einnahme oraler Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid und Beclomethason)	11 (37,9%)	10 (38,5%)	21 (38,2%)
Einnahme von Budesonid	4 (13,8%)	3 (11,5%)	7 (12,7%)
Einnahme von Beclomethason	0	0	0
Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid und Beclomethason) (mg)			
N	11	10	21
MW (SD)	25,68 (10,85)	27 (17,19)	26,31 (13,87)
Median	20	22,5	20
Spannweite	(15; 50)	(5; 60)	(5; 60)
IQ Spanne	(20; 30)	(15; 35)	(15; 30)

GALAXI 1 (Primäre Analysepopulation)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>Budesonid Dosis (mg)</i>			
N	4	3	7
MW (SD)	7,5 (3)	9 (0)	8,14 (2,27)
Median	9	9	9
Spannweite	(3; 9)	(9; 9)	(3; 9)
IQ Spanne	(6; 9)	(9; 9)	(9; 9)
<i>Beclomethason Dosis (mg)</i>			
N	0	0	0
MW (SD)	()	()	()
Median	0	0	
Spannweite	(;)	(;)	(;)
IQ Spanne	(;)	(;)	(;)
Vortherapie mit Nicht-biologischen Arzneimitteln zur Behandlung des MC			
<i>Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva</i>	29 (100%)	26 (100%)	55 (100%)
<i>Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit bei Kortikosteroiden</i>	21 (72,4%)	14 (53,8%)	35 (63,6%)
Unzureichendes Ansprechen	14 (48,3%)	7 (26,9%)	21 (38,2%)
Unverträglichkeit	1 (3,4%)	4 (15,4%)	5 (9,1%)
Abhängigkeit	13 (44,8%)	7 (26,9%)	20 (36,4%)
<i>Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit bei Immunsuppressiva</i>	17 (58,6%)	19 (73,1%)	36 (65,5%)
Unzureichendes Ansprechen	14 (48,3%)	17 (65,4%)	31 (56,4%)
Unverträglichkeit	9 (31%)	3 (11,5%)	12 (21,8%)
Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC			
<i>Patienten ohne ein Versagen auf eine Biologika-Therapie</i>			
N	29	26	55
Bio naiv	25 (86,2%)	19 (73,1%)	44 (80%)
Bio erfahren (aber kein dokumentiertes Versagen)	4 (13,8%)	7 (26,9%)	11 (20%)
Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; g: Gramm; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQ: Interquartil; kg: Kilogramm; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung (standard deviation); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; µg: Mikrogramm; UST: Ustekinumab Quelle: (7)			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	39,19 (14,65)	34,97 (11,9)	37,11 (13,49)
Median	35	34	34
Spanne	(21; 83)	(18; 67)	(18; 83)
IQ Spanne	(28; 51)	(25,5; 41,5)	(26; 44)
<i>Geschlecht</i>			
N	70	68	138
Weiblich	40 (57,1%)	30 (44,1%)	70 (50,7%)
Männlich	30 (42,9%)	38 (55,9%)	68 (49,3%)
<i>Ethnie</i>			
N	70	68	138
Asiatisch	9 (12,9%)	8 (11,8%)	17 (12,3%)
Weiß	61 (87,1%)	60 (88,2%)	121 (87,7%)
<i>Ethnizität</i>			
N	70	68	138
Hispanoamerikaner oder Latino	1 (1,4%)	1 (1,5%)	2 (1,4%)
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	69 (98,6%)	67 (98,5%)	136 (98,6%)
<i>Region</i>			
N	70	68	138
Asien	10 (14,3%)	8 (11,8%)	18 (13%)
Osteuropa	49 (70%)	51 (75%)	100 (72,5%)
Nord Amerika	5 (7,1%)	2 (2,9%)	7 (5,1%)
Rest der Welt	6 (8,6%)	7 (10,3%)	13 (9,4%)
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	66,97 (15,18)	66,57 (16,43)	66,77 (15,75)
Median	65	65,3	65
Spanne	(42,3; 109)	(36,5; 126)	(36,5; 126)
IQ Spanne	(55,9; 77)	(54,1; 78,05)	(55,9; 78)

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>Größe (cm)</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	169,32 (10,67)	170,33 (9,83)	169,82 (10,24)
Median	167,4	170	169
Spanne	(150; 193)	(151; 191)	(150; 193)
IQ Spanne	(162; 178)	(161,75; 177)	(162; 177)
<i>BMI</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	23,26 (4,45)	22,87 (4,98)	23,07 (4,7)
Median	22,4	22,5	22,4
Spanne	(16; 39,56)	(14,37; 35,16)	(14,37; 39,56)
IQ Spanne	(20,7; 25,64)	(18,76; 25,61)	(19,48; 25,64)
<i>Tabakkonsum</i>			
N	70	68	138
Nichtraucher	52 (74,3%)	53 (77,9%)	105 (76,1%)
Ehemalig Raucher	6 (8,6%)	9 (13,2%)	15 (10,9%)
Raucher	12 (17,1%)	6 (8,8%)	18 (13%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>Dauer des MC (in Jahren)</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	5,76 (7,15)	4,58 (4,83)	5,18 (6,13)
Median	3	3	3
Spanne	(0,26; 38,34)	(0,3; 22,21)	(0,26; 38,34)
IQ Spanne	(0,86; 8,39)	(0,96; 6,95)	(0,87; 7,51)
≤5 Jahre	40 (57,1%)	44 (64,7%)	84 (60,9%)
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	24 (34,3%)	21 (30,9%)	45 (32,6%)
>15 Jahre	6 (8,6%)	3 (4,4%)	9 (6,5%)
<i>CDAI-Score</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	300,07 (56,42)	289,82 (47,41)	295,02 (52,24)
Median	282,5	277	280,5
Spanne	(226; 439)	(222; 415)	(222; 439)
IQ Spanne	(259; 339)	(252,5; 315)	(254; 329)
Stuhlfrequenz	55 (78,6%)	48 (70,6%)	103 (74,6%)

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Abdomineller Schmerzscore >1	67 (95,7%)	66 (97,1%)	133 (96,4%)
Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerz >1	52 (74,3%)	46 (67,6%)	98 (71%)
<i>SES-CD</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	12,07 (7,36)	12,1 (7,64)	12,09 (7,47)
Median	9	9	9
Spanne	(3; 36)	(3; 44)	(3; 44)
IQ Spanne	(7; 17)	(6; 16)	(6; 16)
<i>Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD Score</i>			
N	70	68	138
<7	17 (24,3%)	19 (27,9%)	36 (26,1%)
7-16	35 (50%)	33 (48,5%)	68 (49,3%)
>16	18 (25,7%)	16 (23,5%)	34 (24,6%)
<i>CRP-Konzentration (mg/L)</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	11,24 (16,51)	14,36 (21,43)	12,78 (19,08)
Median	7,2	5,4	7,1
Spanne	(0,1; 92,9)	(0,31; 125)	(0,1; 125)
IQ Spanne	(1,15; 13)	(2,36; 16,7)	(2,03; 13,8)
≤3	22 (31,4%)	24 (35,3%)	46 (33,3%)
>3	48 (68,6%)	44 (64,7%)	92 (66,7%)
<i>Fäkales Calprotectin (µg/g)</i>			
N	70	66	136
MW (SD)	1.653,2 (2.525,19)	1.156,48 (1.973,50)	1.412,15 (2.279,57)
Median	837,5	546,5	696
Spanne	(15; 13.743)	(15; 13.602)	(15; 13.743)
IQ Spanne	(345; 1.652)	(239; 1.492)	(295; 1.557)
≤250	13 (18,6%)	18 (27,3%)	31 (22,8%)
>250	57 (81,4%)	48 (72,7%)	105 (77,2%)

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>Fäkales Calprotectin >250 µg/g und CRP >3 mg/L</i>			
N	70	66	136
Ja	42 (60%)	34 (51,5%)	76 (55,9%)
Nein	28 (40%)	32 (48,5%)	60 (44,1%)
<i>IBDQ</i>			
N	70	68	138
MW (SD)	127,64 (33,46)	126,09 (27,75)	126,88 (30,68)
Median	130	226	127
Spanne	(46; 194)	(59; 198)	(46; 198)
IQ Spanne	(105; 154)	(109; 134,5)	(107; 148)
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung</i>			
N	70	68	138
Nur Ileum	18 (25,7%)	14 (20,6%)	32 (23,2%)
Nur Kolon	28 (40%)	25 (36,8%)	53 (38,4%)
Ileum und Kolon	24 (34,3%)	29 (42,6%)	53 (38,4%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	8	4	12
1 Fistel	6 (75%)	2 (50%)	8 (66,7%)
>1 Fisteln	2 (25%)	2 (50%)	4 (33,3%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	8	4	12
MW (SD)	1,25 (0,46)	1,75 (0,96)	1,42 (0,67)
Median	1	1,5	1,0
Spanne	(1; 2)	(1; 3)	(1; 3)
IQ Spanne	(1; 1,5)	(1; 2,5)	(1; 2)
Lage der Fistel			
Perianal	8 (11,4%)	3 (4,4%)	11 (8%)
Perirektal	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
Andere	0	1 (1,5%)	1 (0,7%)
MC-bezogene Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände von Interesse			
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt</i>			

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
N	70	68	138
Nur Ileum	20 (28,6%)	17 (25%)	37 (26,8%)
Nur Kolon	21 (30%)	21 (30,9%)	42 (30,4%)
Ileum und Kolon	28 (40%)	30 (44,1%)	58 (42%)
Proximaler Dünndarm/Magen/Ösophagus	7 (10%)	5 (7,4%)	12 (8,7%)
Perianal	14 (20%)	11 (16,2%)	25 (18,1%)
Extraintestinale Manifestationen	13 (18,6%)	11 (16,2%)	24 (17,4%)
<i>MC-bedingte Komplikationen</i>			
N	70	68	138
Intraabdomineller Abszess	5 (7,1%)	5 (7,4%)	10 (7,2%)
Sinus-Trakte/Perforationen	1 (1,4%)	1 (1,5%)	2 (1,4%)
Fisteln	12 (17,1%)	13 (19,1%)	25 (18,1%)
Strikturierende Komplikation von MC	4 (5,7%)	8 (11,8%)	12 (8,7%)
Totale oder subtotale Kolektomie	4 (5,7%)	2 (2,9%)	6 (4,3%)
Partielle Darmresektion	8 (11,4%)	9 (13,2%)	17 (12,3%)
Perianalchirurgie	8 (11,4%)	3 (4,4%)	11 (8%)
Andere Operationen im Zusammenhang mit MC	2 (2,9%)	1 (1,5%)	3 (2,2%)
Vollständige parenterale Ernährung	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline			
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline</i>	62 (88,6%)	54 (79,4%)	116 (84,1%)
<i>Einnahme immunmodulierender Medikamente</i>	22 (31,4%)	20 (29,4%)	42 (30,4%)
Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	22 (31,4%)	20 (29,4%)	42 (30,4%)
Einnahme von Methotrexat	0	0	0
<i>Einnahme oraler Aminosalicylate</i>	46 (65,7%)	38 (55,9%)	84 (60,9%)
<i>Einnahme von Antibiotika</i>	3 (4,3%)	1 (1,5%)	4 (2,9%)
<i>Einnahme oraler Kortikosteroide</i>	33 (47,1%)	32 (47,1%)	65 (47,1%)
Einnahme oraler Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid und Beclomethason)	20 (28,6%)	19 (27,9%)	39 (28,3%)
Einnahme von Budesonid	15 (21,4%)	13 (19,1%)	28 (20,3%)
Einnahme von Beclomethason	0	0	0

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid und Beclomethason) (mg)</i>			
N	20	19	39
MW (SD)	17,88 (9,71)	17,68 (8,25)	17,78 (8,91)
Median	20	20	20
Spannweite	(2,5; 35)	(5; 40)	(2,5; 40)
IQ Spanne	(10; 22,5)	(10; 21)	(10; 21)
<i>Budesonid Dosis (mg)</i>			
N	15	13	28
MW (SD)	8,4 (1,68)	8,54 (1,13)	8,46 (1,43)
Median	9	9	9
Spannweite	(3; 9)	(6; 9)	(3; 9)
IQ Spanne	(9; 9)	(9; 9)	(9; 9)
<i>Beclomethason Dosis (mg)</i>			
N	0	0	0
MW (SD)	()	()	()
Median	0	0	0
Spannweite	(;)	(;)	(;)
IQ Spanne	(;)	(;)	(;)
Vorthherapie mit Nicht-biologischen Arzneimitteln zur Behandlung des MC			
<i>Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva</i>	70 (100%)	68 (100%)	138 (100%)
<i>Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden</i>	62 (88,6%)	52 (76,5%)	114 (82,6%)
Unzureichendes Ansprechen	42 (60%)	39 (57,4%)	81 (58,7%)
Unverträglichkeit auf Kortikosteroide	8 (11,4%)	8 (11,8%)	16 (11,6%)
Abhängigkeit von Kortikosteroiden	33 (47,1%)	22 (32,4%)	55 (39,9%)
<i>Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Immunsuppressiva</i>	38 (54,3%)	29 (42,6%)	67 (48,6%)
Unzureichendes Ansprechen	32 (45,7%)	24 (35,3%)	56 (40,6%)
Unverträglichkeit	14 (20%)	8 (11,8%)	22 (15,9%)

GALAXI 2 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC			
<i>Patienten ohne ein Versagen auf eine Biologika-Therapie</i>			
N	70	68	138
Bio naiv	62 (88,6%)	61 (89,7%)	123 (89,1%)
Bio erfahren (aber kein dokumentiertes Versagen)	8 (11,4%)	7 (10,3%)	15 (10,9%)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; g: Gramm; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat, IQ: Interquartil; kg: Kilogramm; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; SD: Standardabweichung (standard deviation); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; µg: Mikrogramm; UST: Ustekinumab			
Quelle: (8)			

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	33,99 (9,56)	36,5 (13,54)	35,26 (11,77)
Median	32,5	34	34
Spanne	(18; 57)	(18; 70)	(18; 70)
IQ Spanne	(26; 42)	(26; 45)	(26; 43)
<i>Geschlecht</i>			
N	70	72	142
Weiblich	27 (38,6%)	32 (44,4%)	59 (41,5%)
Männlich	43 (61,4%)	40 (55,6%)	83 (58,5%)
<i>Ethnie</i>			
N	70	72	142
Asiatisch	10 (14,3%)	4 (5,6%)	14 (9,9%)
Weiß	59 (84,3%)	67 (93,1%)	126 (88,7%)
Nicht berichtet	1 (1,4%)	1 (1,4%)	2 (1,4%)
<i>Ethnizität</i>			
N	70	72	142
Hispanoamerikaner oder Latino	0	1 (1,4%)	1 (0,7%)
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	68 (97,1%)	68 (94,4%)	136 (95,8%)
Nicht berichtet	2 (2,9%)	3 (4,2%)	5 (3,5%)
<i>Region</i>			
N	70	72	142
Asien	10 (14,3%)	4 (5,6%)	14 (9,9%)
Osteuropa	50 (71,4%)	50 (69,4%)	100 (70,4%)
Nord Amerika	6 (8,6%)	6 (8,3%)	12 (8,5%)
Rest der Welt	4 (5,7%)	12 (16,7%)	16 (11,3%)
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	68,52 (16,76)	74,16 (19,32)	71,38 (18,26)
Median	67,2	72,2	69,2
Spanne	(36; 134,7)	(42,5; 129,4)	(36; 134,7)
IQ Spanne	(56,7; 77,1)	(60; 82,95)	(57,6; 80,5)

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
<i>Größe (cm)</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	172,25 (9,88)	171,93 (9,91)	172,09 (9,86)
Median	173,3	172	173
Spanne	(150; 195)	(148,5; 196)	(148,5; 196)
IQ Spanne	(166; 180)	(165; 180)	(165; 180)
<i>BMI</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	22,93 (4,51)	25,01 (5,92)	23,99 (5,36)
Median	22,6	23,8	23,1
Spanne	(15,18; 39,57)	(14,97; 40,63)	(14,97; 40,63)
IQ Spanne	(19,75; 25,74)	(20,87; 28,13)	(19,97; 26,83)
<i>Tabakkonsum</i>			
N	70	72	142
Nichtraucher	44 (62,9%)	38 (52,8%)	82 (57,7%)
Ehemalig Raucher	8 (11,4%)	15 (20,8%)	23 (16,2%)
Raucher	18 (25,7%)	19 (26,4%)	37 (26,1%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>Dauer des MC (in Jahren)</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	5,31 (5,27)	6,2 (7,4)	5,76 (6,43)
Median	3,3	3,1	3,3
Spanne	(0,19; 18,78)	(0,33; 37,51)	(0,19; 37,51)
IQ Spanne	(1,15; 7,01)	(1,04; 9,71)	(1,08; 8,93)
≤5 Jahre	44 (62,9%)	43 (59,7%)	87 (61,3%)
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	21 (30%)	21 (29,2%)	42 (29,6%)
>15 Jahre	5 (7,1%)	8 (11,1%)	13 (9,2%)
<i>CDAI-Score</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	296,33 (54,15)	290,57 (55,92)	293,41 (54,94)
Median	286,5	289	287
Spanne	(220; 423)	(204; 439)	(204; 439)
IQ Spanne	(255; 324)	(243,5; 324)	(247; 324)

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Stuhlfrequenz >3	52 (74,3%)	57 (79,2%)	109 (76,8%)
Abdomineller Schmerzscore >1	69 (98,6%)	71 (98,6%)	140 (98,6%)
Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerz >1	51 (72,9%)	56 (77,8%)	107 (75,4%)
<i>SES-CD</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	11,64 (6,74)	12,14 (7,09)	11,89 (6,9)
Median	10	11	10,5
Spanne	(3; 34)	(3; 37)	(3; 37)
IQ Spanne	(7; 14)	(6,5; 15)	(7; 15)
<i>Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD-Score</i>			
N	70	72	142
<7	14 (20%)	18 (25%)	32 (22,5%)
7-16	44 (62,9%)	39 (54,2%)	83 (58,5%)
>16	12 (17,1%)	15 (20,8%)	27 (19%)
<i>CRP-Konzentration (mg/L)</i>			
N	70	72	142
MW (SD)	12,37 (15,48)	13,51 (24,48)	12,95 (20,48)
Median	4,7	4,8	4,8
Spanne	(0,1; 69,3)	(0,1; 157)	(0,1; 157)
IQ Spanne	(1,77; 17,2)	(1,42; 12,65)	(1,51; 15,9)
≤3	24 (34,3%)	29 (40,3%)	53 (37,3%)
>3	46 (65,7%)	43 (59,7%)	89 (62,7%)
<i>Fäkales Calprotectin (µg/g)</i>			
N	69	71	140
MW (SD)	1.306,8 (1.430,85)	1.365,18 (1.953,29)	1.336,41 (1.709,92)
Median	720	599	674,5
Spanne	(15; 7.189)	(15; 8.001)	(15; 8.001)
IQ Spanne	(278; 1.725)	(216; 1.460)	(234,5; 1.656)
≤250	17 (24,6%)	20 (28,2%)	37 (26,4%)
>250	52 (75,4%)	51 (71,8%)	103 (73,6%)
<i>Fäkales Calprotectin >250 µg/g und CRP >3 mg/L</i>			

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
N	69	71	140
Ja	38 (55,1%)	35 (49,3%)	73 (52,1%)
Nein	31 (44,9%)	36 (50,7%)	67 (47,9%)
<i>IBDQ</i>			
N	67	70	137
MW (SD)	126,94 (36,02)	132,8 (30,65)	129,93 (33,39)
Median	129	133,5	131
Spanne	(47; 201)	(64; 198)	(47; 201)
IQ Spanne	(101; 152)	(112; 155)	(107; 152)
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung</i>			
N	70	72	142
Nur Ileum	15 (21,4%)	15 (20,8%)	30 (21,1%)
Nur Kolon	33 (47,1%)	28 (38,9%)	61 (43%)
Ileum und Kolon	22 (31,4%)	29 (40,3%)	61 (43%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	13	8	21
1 Fistel	10 (76,9%)	5 (62,5%)	15 (71,4%)
>1 Fisteln	3 (23,1%)	3 (37,5%)	6 (28,6%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	13	8	21
MW (SD)	1,31 (0,63)	1,88 (1,36)	1,52 (0,98)
Median	1	1	1
Spanne	(1; 3)	(1; 4)	(1; 4)
IQ Spanne	(1; 1)	(1; 3)	(1; 2)
Lage der Fistel			
Perianal	10 (14,3%)	7 (9,7%)	17 (12%)
Perirektal	1 (1,4%)	1 (1,4%)	2 (1,4%)
Andere	2 (2,9%)	2 (2,8%)	4 (2,8%)

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
MC-bezogene Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände von Interesse			
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt</i>			
N	70	72	142
Nur Ileum	20 (28,6%)	20 (27,8%)	40 (28,2%)
Nur Kolon	14 (20%)	16 (22,2%)	30 (21,1%)
Ileum und Kolon	36 (51,4%)	36 (50%)	72 (50,7%)
Proximaler Dünndarm/Magen/Ösophagus	11 (15,7%)	6 (8,3%)	34 (12%)
Perianal	15 (21,4%)	19 (26,4%)	34 (23,9%)
Extraintestinale Manifestationen	18 (25,7%)	16 (22,2%)	34 (23,9%)
<i>MC-bedingte Komplikationen</i>			
N	70	72	142
Intraabdomineller Abszess	1 (1,4%)	4 (5,6%)	5 (3,5%)
Sinus-Trakte/Perforationen	0	0	0
Fisteln	19 (27,1%)	20 (27,8%)	39 (27,5%)
Strikturierende Komplikation von MC	11 (15,7%)	13 (18,1%)	24 (16,9%)
Totale oder subtotale Kolektomie	2 (2,9%)	1 (1,4%)	3 (2,1%)
Partielle Darmresektion	9 (12,9%)	16 (22,2%)	25 (17,6%)
Perianalchirurgie	11 (15,7%)	10 (13,9%)	21 (14,8%)
Andere Operationen im Zusammenhang mit MC	5 (7,1%)	3 (4,2%)	8 (5,6%)
Vollständige parenterale Ernährung	1 (1,4%)	2 (2,8%)	3 (2,1%)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline			
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline</i>	56 (80%)	57 (79,2%)	113 (79,6%)
<i>Einnahme immunmodulierender Medikamente</i>	23 (32,9%)	20 (27,8%)	43 (30,3%)
Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	23 (32,9%)	20 (27,8%)	43 (30,3%)
Einnahme von Methotrexat	0	0	0
<i>Einnahme oraler Aminosalicylate</i>	42 (60%)	36 (50%)	78 (54,9%)
<i>Einnahme von Antibiotika</i>	3 (4,3%)	5 (6,9%)	8 (5,6%)
<i>Einnahme oraler Kortikosteroide</i>	32 (45,7%)	31 (43,1%)	63 (44,4%)
Einnahme oraler Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid und Beclomethason)	18 (25,7%)	17 (23,6%)	35 (24,6%)
Einnahme von Budesonid	14 (20%)	14 (19,4%)	28 (19,7%)
Einnahme von Beclomethason	0	0	0
<i>Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid and Beclomethason) (mg)</i>			

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
N	18	17	35
MW (SD)	21,94 (10,17)	20,62 (11,44)	21,3 (10,66)
Median	20	20	20
Spannweite	(10; 40)	(2,5; 40)	(2,5; 40)
IQ Spanne	(15; 30)	(10; 25)	(10; 30)
<i>Budesonid Dosis (mg)</i>			
N	14	14	28
MW (SD)	7,93 (2,24)	7,71 (2,27)	7,82 (2,21)
Median	9	9	9
Spannweite	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)
IQ Spanne	(9; 9)	(6; 9)	(7,5; 9)
<i>Beclomethason Dosis (mg)</i>			
N	0	0	0
MW (SD)	()	()	()
Median	0	0	0
Spannweite	(;)	(;)	(;)
IQ Spanne	(;)	(;)	(;)
Vortherapie mit Nicht-biologischen Arzneimitteln zur Behandlung des MC			
<i>Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva</i>	70 (100%)	72 (100%)	142 (100%)
<i>Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden</i>	53 (75,7%)	58 (80,6%)	111 (78,2%)
Unzureichendes Ansprechen	29 (41,4%)	49 (68,1%)	78 (54,9%)
Unverträglichkeit	7 (10%)	5 (6,9%)	12 (8,5%)
Abhängigkeit	27 (38,6%)	22 (30,6%)	49 (34,5%)
<i>Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Immunsuppressiva</i>	41 (58,6%)	40 (55,6%)	81 (57%)
Unzureichendes Ansprechen	38 (54,3%)	35 (48,6%)	73 (51,4%)
Unverträglichkeit auf Immunsuppressiva	8 (11,4%)	12 (16,7%)	20 (14,1%)
Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC			
<i>Patienten ohne ein Versagen auf eine Biologika-Therapie</i>			
N	70	72	142
Bio naiv	61 (87,1%)	64 (88,9%)	125 (88%)
Bio erfahren (aber kein dokumentiertes Versagen)	9 (12,9%)	8 (11,1%)	17 (12%)

GALAXI 3 (ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
BMI: Body Mass Index; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; g: Gramm; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention to Treat, IQ: Interquartil; kg: Kilogramm; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; SD: Standardabweichung (standard deviation); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; µg: Mikrogramm; UST: Ustekinumab Quelle: (9)			

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Pooling Studie GALAXI 2 und GALAXI 3

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	36,59 (12,6)	35,76 (12,74)	36,17 (12,66)
Median	33,5	34	34
Spanne	(18; 83)	(18; 70)	(18; 83)
IQ Spanne	(27; 43)	(26; 43,5)	(26; 43)
<i>Geschlecht</i>			
N	140	140	280
Weiblich	67 (47,9%)	62 (44,3%)	129 (46,1%)
Männlich	73 (52,1%)	78 (55,7%)	151 (53,9%)
<i>Ethnie</i>			
N	140	140	280
Asiatisch	19 (13,6%)	12 (8,6%)	31 (11,1%)
Weiß	120 (85,7%)	127 (90,7%)	247 (88,2%)
Nicht berichtet	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
<i>Ethnizität</i>			
N	140	140	280
Hispanoamerikaner oder Latino	1 (0,7%)	2 (1,4%)	3 (1,1%)
Nichthispanoamerikaner oder Nichtlatino	137 (97,9%)	135 (96,4%)	272 (97,1%)
Nicht berichtet	2 (1,4%)	3 (2,1%)	5 (1,8%)
<i>Region</i>			
N	140	140	280
Asien	20 (14,3%)	12 (8,6%)	32 (11,4%)
Osteuropa	99 (70,7%)	101 (72,1%)	200 (71,4%)

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Nord Amerika	11 (7,9%)	8 (5,7%)	19 (6,8%)
Rest der Welt	10 (7,1%)	19 (13,6%)	29 (10,4%)
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	67,74 (15,95)	70,47 (18,31)	69,11 (17,2)
Median	65,7	67,7	66,5
Spanne	(36; 134,7)	(36,5; 129,4)	(36; 134,7)
IQ Spanne	(55,95; 77,05)	(57,55; 81,5)	(57,2; 78,95)
<i>Größe (cm)</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	170,78 (10,35)	171,16 (9,87)	170,97 (10,1)
Median	170,5	172	171
Spanne	(150; 195)	(148,5; 196)	(148,5; 196)
IQ Spanne	(163; 179)	(164,5; 178,5)	(163,1; 179)
<i>BMI</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	23,1 (4,47)	23,97 (5,57)	23,53 (5,06)
Median	22,5	23,3	22,8
Spanne	(15,18; 39,57)	(14,37; 40,63)	(14,37; 40,63)
IQ Spanne	(20,02; 25,68)	(19,67; 26,27)	(19,89; 25,87)
<i>Tabakkonsum</i>			
N	140	140	280
Nichtraucher	96 (68,6%)	91 (65%)	187 (66,8%)
Ehemalig Raucher	14 (10%)	24 (17,1%)	38 (13,6%)
Raucher	30 (21,4%)	25 (17,9%)	55 (19,6%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>Dauer des MC (in Jahren)</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	5,53 (6,26)	5,41 (6,31)	5,47 (6,28)
Median	3,3	3	3,2
Spanne	(0,19; 38,34)	(0,3; 37,51)	(0,19; 38,34)
IQ Spanne	(0,89; 8,06)	(1,01; 7,55)	(0,94; 7,66)
≤5 Jahre	84 (60%)	87 (62,1%)	171 (61,1%)
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	45 (32,1%)	42 (30%)	87 (31,1%)

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
>15 Jahre	11 (7,9%)	11 (7,9%)	22 (7,9%)
<i>CDAI-Score</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	298,2 (55,13)	290,21 (51,78)	294,2 (53,53)
Median	284	281,5	284
Spanne	(220; 439)	(204; 439)	(204; 439)
IQ Spanne	(255; 331)	(246; 318,5)	(250; 327)
Stuhlfrequenz >3	107 (76,4%)	105 (75%)	212 (75,7%)
Abdomineller Schmerzscore >1	136 (97,1%)	137 (97,9%)	273 (97,5%)
Stuhlfrequenz >3 und abdominaler Schmerz >1	103 (73,6%)	102 (72,9%)	205 (73,2%)
<i>SES-CD</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	11,86 (7,03)	12,12 (7,33)	11,99 (7,17)
Median	10	11	10
Spanne	(3; 36)	(3; 44)	(3; 44)
IQ Spanne	(7; 15)	(6; 16)	(7; 16)
<i>Endoskopischer Schweregrad der Erkrankung nach SES-CD-Score</i>			
N	140	140	280
<7	31 (22,1%)	37 (26,4%)	68 (24,3%)
7-16	79 (56,4%)	72 (51,4%)	151 (53,9%)
>16	30 (21,4%)	31 (22,1%)	61 (21,8%)
<i>CRP-Konzentration (mg/L)</i>			
N	140	140	280
MW (SD)	11,8 (15,95)	13,92 (22,97)	12,86 (19,77)
Median	6,4	4,9	5,5
Spanne	(0,1; 92,9)	(0,1; 157)	(0,1; 157)
IQ Spanne	(1,57; 15,05)	(1,92; 14,55)	(1,76; 14,75)
≤3	46 (32,9%)	53 (37,9%)	99 (35,4%)
>3	94 (67,1%)	87 (62,1%)	181 (64,6%)
<i>Fäkales Calprotectin (µg/g)</i>			
N	139	137	276
MW (SD)	1.481,24 (2.056,05)	1.264,64 (1.958,61)	1.373,73 (2.007,56)

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Median	788	583	687
Spanne	(15; 13.743)	(15; 13.602)	(15; 13.743)
IQ Spanne	(328; 1.725)	(235; 1.460)	(261; 1.574,5)
≤250	30 (21,6%)	38 (27,7%)	68 (24,6%)
>250	109 (78,4%)	99 (72,3%)	208 (75,4%)
<i>Fäkales Calprotectin >250 µg/g und CRP >3 mg/L</i>			
N	139	137	276
Ja	80 (57,6%)	69 (50,4%)	149 (54%)
Nein	59 (42,4%)	68 (49,6%)	127 (46%)
<i>IBDQ</i>			
N	137	138	275
MW (SD)	127,3 (34,61)	129,49 (29,34)	128,4 (32,03)
Median	130	128	129
Spanne	(46; 201)	(59; 198)	(46; 201)
IQ Spanne	(105; 153)	(109; 146)	(107; 150)
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Bewertung</i>			
N	140	140	280
Nur Ileum	33 (23,6%)	29 (20,7%)	62 (22,1%)
Nur Kolon	61 (43,6%)	53 (37,9%)	114 (40,7%)
Ileum und Kolon	46 (32,9%)	58 (41,4%)	104 (37,1%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	21	12	33
1 Fistel	16 (76,2%)	7 (58,3%)	23 (69,7%)
>1 Fisteln	5 (23,8%)	5 (41,7%)	10 (30,3%)
<i>Studienteilnehmer mit ≥1 offenen oder ableitenden Fistel</i>			
N	21	12	33
MW (SD)	1,29 (0,56)	1,83 (1,19)	1,48 (0,87)
Median	1	1	1
Spanne	(1; 3)	(1; 4)	(1; 4)
IQ Spanne	(1; 1)	(1; 2,5)	(1; 2)
Lage der Fistel			

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Perianal	18 (85,7%)	10 (83,3%)	28 (84,8%)
Perirektal	2 (9,5%)	1 (8,3%)	3 (9,1%)
Andere	2 (9,5%)	3 (25%)	5 (15,2%)
MC-bezogene Krankheitsgeschichte und Krankheitszustände von Interesse			
<i>Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf Bewertung durch den Prüfarzt</i>			
N	140	140	280
Nur Ileum	40 (28,6%)	37 (26,4%)	77 (27,5%)
Nur Kolon	35 (25%)	37 (26,4%)	72 (25,7%)
Ileum und Kolon	64 (45,7%)	66 (47,1%)	130 (46,4%)
Proximaler Dünndarm/Magen/Ösophagus	18 (12,9%)	11 (7,9%)	29 (10,4%)
Perianal	29 (20,7%)	30 (21,4%)	59 (21,1%)
Extraintestinale Manifestationen	31 (22,1%)	27 (19,3%)	58 (20,7%)
<i>MC-bedingte Komplikationen</i>			
N	140	140	280
Intraabdomineller Abszess	6 (4,3%)	9 (6,4%)	15 (5,4%)
Sinus-Trakte/Perforationen	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
Fisteln	31 (22,1%)	33 (23,6%)	64 (22,9%)
Strikturierende Komplikation von MC	15 (10,7%)	21 (15%)	36 (12,9%)
Totale oder subtotale Kolektomie	6 (4,3%)	3 (2,1%)	9 (3,2%)
Partielle Darmresektion	17 (12,1%)	25 (17,9%)	42 (15%)
Perianalchirurgie	19 (13,6%)	13 (9,3%)	32 (11,4%)
Andere Operationen im Zusammenhang mit MC	7 (5%)	4 (2,9%)	11 (3,9%)
Vollständige parenterale Ernährung	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (1,4%)
Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline			
<i>Studienteilnehmer mit ≥ 1 Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline</i>	118 (84,3%)	111 (79,3%)	229 (81,8%)
<i>Einnahme immunmodulierender Medikamente</i>	45 (32,1%)	40 (28,6%)	85 (30,4%)
Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	45 (32,1%)	40 (28,6%)	85 (30,4%)
Einnahme von Methotrexat	0	0	0
<i>Einnahme oraler Aminosalicylate</i>	88 (62,9%)	74 (52,9%)	162 (57,9%)
<i>Einnahme von Antibiotika</i>	6 (4,3%)	6 (4,3%)	12 (4,3%)
<i>Einnahme oraler Kortikosteroide</i>	65 (46,4%)	63 (45%)	128 (45,7%)
Einnahme oraler Kortikosteroide (ausgenommen Budesonid und Beclomethason)	38 (27,1%)	36 (25,7%)	74 (26,4%)
Einnahme von Budesonid	29 (20,7%)	27 (19,3%)	56 (20%)

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Einnahme von Beclomethason	0	0	0
<i>Kortikosteroid Dosis (ausgenommen Budesonid und Beclomethason) (mg)</i>			
N	38	36	74
MW (SD)	19,8 (10,01)	19,07 (9,85)	19,45 (9,87)
Median	20	20	20
Spannweite	(2,5; 40)	(2,5; 40)	(2,5; 40)
IQ Spanne	(10; 25)	(10; 23)	(10; 25)
<i>Budesonid Dosis (mg)</i>			
N	29	27	56
MW (SD)	8,17 (1,95)	8,11 (1,83)	8,14 (1,87)
Median	9	9	9
Spannweite	(3; 9)	(3; 9)	(3; 9)
IQ Spanne	(9; 9)	(9; 9)	(9; 9)
<i>Beclomethason Dosis (mg)</i>			
N	0	0	0
MW (SD)	()	()	()
Median	0	0	0
Spannweite	(;)	(;)	(;)
IQ Spanne	(;)	(;)	(;)
Vorthherapie mit Nicht-biologischen Arzneimitteln zur Behandlung des MC			
<i>Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden/Immunsuppressiva</i>	140 (100%)	140 (100%)	280 (100%)
<i>Unzureichende Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden</i>	115 (82,1%)	110 (78,6%)	225 (80,4%)
Unzureichendes Ansprechen	71 (50,7%)	88 (62,9%)	159 (56,8%)
Unverträglichkeit	15 (10,7%)	13 (9,3%)	28 (10%)
Abhängigkeit	60 (42,9%)	44 (31,4%)	104 (37,1%)
<i>Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Immunsuppressiva</i>	79 (56,4%)	69 (49,3%)	148 (52,9%)
Unzureichendes Ansprechen	70 (50%)	59 (42,1%)	129 (46,1%)
Unverträglichkeit auf Immunsuppressiva	22 (15,7%)	20 (14,3%)	42 (15%)

Pooling GALAXI 2 und GALAXI 3 (Gepoolte ITT-Population)			
Charakteristika	GUS 100mg	UST	Gesamt
Vortherapie mit Biologika zur Behandlung des MC			
<i>Patienten ohne ein Versagen auf eine Biologika-Therapie</i>			
N	140	140	280
Bio naiv	123 (78,9%)	125 (89,3%)	248 (88,6%)
Bio erfahren (aber kein dokumentiertes Versagen)	17 (22,1%)	15 (10,7%)	32 (11,4%)
BMI: Body Mass Index; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; g: Gramm; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention to Treat, IQ: Interquartil; kg: Kilogramm; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; SD: Standardabweichung (standard deviation); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; µg: Mikrogramm; UST: Ustekinumab Quelle: (10)			

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

Das klinische Entwicklungsprogramm für Guselkumab in der Indikation Morbus Crohn wird unter einem Protokoll durchgeführt, das drei separate Studien umfasst: Eine 48 Wochen Phase-IIb-Studie, in der unterschiedliche Dosierungen getestet werden (*dose-ranging study*) (GALAXI 1) und zwei identische, 48-Wochen Phase III Studien (GALAXI 2 und GALAXI 3). Die drei Studien werden im sogenannten „*Treat-through Design*“ durchgeführt, das heißt Patienten werden zu Woche 0 in einen Behandlungsarm randomisiert und bleiben bis mindestens Woche 48 der jeweiligen Studie auf der zugewiesenen Behandlung, mit Ausnahme der Placebogruppe.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte fünfarmige Phase-IIb-Studie im Parallelgruppendedesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines Spektrums an Induktions- und Erhaltungsdosierungen von Guselkumab. Ziel der Studie ist es, die Auswahl der in der Phase 3 konfirmatorisch zu testende(n) Dosierung(en) zu unterstützen.

Die Randomisierung erfolgt zentral. Studienteilnehmer werden, mittels computergenerierter Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer von fünf Behandlungsgruppen zugeteilt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach CDAI zu Baseline (≤ 300 oder > 300) und dem Versagen auf eine vorherige Biologikatherapie (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 die Veränderung des CDAI Scores zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline.

Für die Studie GALAXI 1 sind zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse (im Folgenden *Woche 12 IA*) erfolgt, nachdem die ersten 250 Studienteilnehmer, die in die Studie randomisiert wurden, die Erhebung zu Woche 12 entweder abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 12 abgebrochen haben (Initiale Dosisentscheidungskohorte). Grund für die Woche 12 IA ist die Unterstützung der Dosisentscheidung für die Phase III Studien. Die zweite Interimsanalyse (im Folgenden *Woche 24 IA*) erfolgt, nachdem die Initiale Dosisentscheidungskohorte die Erhebung zu Woche 24 entweder abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 24 abgebrochen hat. Die Woche 24 IA wird durchgeführt, um die Reihenfolge der Hypothesentestung der sekundären Endpunkte in den Phase III-Studien zu informieren.

Der letzte Datenbankschluss erfolgt zu Woche 48, wenn alle randomisierten Patienten die Erhebung zu Woche 48 entweder abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 48 abgebrochen haben. Patienten, die die 48-Wochen Phase II Studie abgeschlossen haben, können gegebenenfalls in die Langzeitanschlussstudie eintreten (s. unten).

In der Studie GALAXI 1 wurden insgesamt 360 Studienteilnehmer randomisiert, davon

- 70 (Teilpopulation A: 35) in den Placebo-Arm,
- 73 (Teilpopulation A: 35) in den Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 100 mg s.c. q8w-Arm,
- 73 (Teilpopulation A: 33) in den Guselkumab 600 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 73 (Teilpopulation A: 33) in den Guselkumab 1.200 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 71 (Teilpopulation A: 30) in den Ustekinumab-Arm.

Die Primäre Analysepopulation (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) der Studie GALAXI 1 umfasst insgesamt 309 (Teilpopulation A: 141) Studienteilnehmer, davon

- 61 (Teilpopulation A: 31) im Placebo-Arm,
- 61 (Teilpopulation A: 29) im Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 100 mg s.c. q8w-Arm,
- 63 (Teilpopulation A: 28) im Guselkumab 600 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 61 (Teilpopulation A: 27) im Guselkumab 1.200 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 63 (Teilpopulation A: 26) im Ustekinumab-Arm.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, vierarmige Phase III Studien im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines von Guselkumab in der Indikation mittelschwerer bis schwerer MC. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind im Design identisch und untersuchen die gleichen primären und sekundären Endpunkte.

Die Randomisierung erfolgt zentral. Studienteilnehmer werden mittels computergenerierter Randomisierungsliste im Verhältnis 2:2:2:1 zufällig einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach CDAI zu Baseline (≤ 300 oder >300), SES-CD Score zu Baseline (≤ 12 oder >12) und dem Versagen auf eine vorherige Biologikatherapie (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.

Die für die Zulassung bei der EMA relevanten co-primären Endpunkte der Studien, sind die Klinische Remission zu Woche 12 und das Endoskopische Ansprechen zu Woche 12 (vgl. Regionales Modul des SAP (60)).

Für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Interimsanalysen geplant. Der Datenbankschluss erfolgt zu Woche 48, wenn alle randomisierten Patienten die Erhebung zu Woche 48 entweder abgeschlossen oder die Studienteilnahme vor Woche 48 abgebrochen haben. Patienten, die die 48-Wochen Phase III Studie abgeschlossen haben können, gegebenenfalls in die Langzeitanschlussstudie eintreten (s. unten).

In der Studie GALAXI 2 wurden insgesamt 524 Studienteilnehmer randomisiert, davon

- 77 (Teilpopulation A: 37) in den Placebo-Arm,
- 148 (Teilpopulation A: 70) in den Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 100 mg s.c. q8w-Arm,
- 148 (Teilpopulation A: 75) in den Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 150 (Teilpopulation A: 68) in den Ustekinumab-Arm.

In der Studie GALAXI 3 wurden insgesamt 525 Studienteilnehmer randomisiert, davon

- 76 (Teilpopulation A: 36) in den Placebo-Arm,
- 148 (Teilpopulation A: 70) in den Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 100 mg s.c. q8w-Arm,
- 151 (Teilpopulation A: 77) in den Guselkumab 200 mg i.v. q4w -> 200 mg s.c. q4w-Arm,
- 150 (Teilpopulation A: 72) in den Ustekinumab-Arm.

Visiten bei Abbruch der Studienmedikation und Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3):

Protokollgemäß haben alle Studienteilnehmer, die die Studienmedikation der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 oder GALAXI 3 vorzeitig (d. h. vor Abschluss der Langzeitanschlussstudie (LTE) bzw. Woche 240) beenden, zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Visite zum Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation (SID) Visit) und 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienintervention eine abschließende Visite (Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite, final efficacy and safety visit (FES)). Die Teilnahme an der FES-Visite wird als ordentliches Abschließen der Studie gewertet. Bei vorzeitigem vollständigen Beenden der Teilnahme an der jeweiligen Studie findet nur die SID-Visite statt.

Zur SID-Visite werden alle Parameter erhoben, die üblicherweise auch bei regulären Studienvisiten erhoben werden (bspw. Woche 12), einschließlich einer Video-Ileokoloskopie, der über das Patiententagebuch erhobenen Endpunkte (CDAI, BSFS, AP-NRS), der Untersuchung auf Fisteln, einer Stuhlprobe, dem CRP-Wert und allen PRO-Fragebögen (PGIS, PGIC, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a, EQ-5D-5L) u. a.

Zur FES-Visite wird keine erneute Video-Ileokoloskopie durchgeführt, außerdem erfolgt keine Untersuchung auf Fisteln und keine Erhebung der PROs (PGIS, PGIC, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue SF-7a, EQ-5D-5L). Diese Endpunkte werden somit bei Studienteilnehmern, die die Studienmedikation und/oder die Studie insgesamt vorzeitig beenden, protokollgemäß zum letzten Mal zum Zeitpunkt der SID-Visite erhoben. Die über das Patiententagebuch erhobenen Endpunkte (CDAI, BSFS, AP-NRS) werden auch zur FES-Visite erhoben (u. a.).

LTE der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3

Nach Abschluss der randomisierten und vollständig verblindeten Phase von 48 Wochen können die Teilnehmer in die LTE (Woche 48-252) übergehen. Grundsätzlich sind Teilnehmer, die im Ermessen des Prüfarztes von einer Weiterbehandlung profitieren, zur Teilnahme an der LTE geeignet. Die Bewertung erfolgt auf Basis der klinischen und endoskopischen Auswertungen zu Woche 48. Studienteilnehmer, die nicht an der LTE teilnehmen, haben 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienintervention eine abschließende Erhebung (FES-Evaluation, s. oben). Die FES-Evaluation wird außerdem durchgeführt, nachdem Studienteilnehmer die LTE abgeschlossen haben (d. h. die Woche 240-Visite wurde abgeschlossen). Bei vorzeitigem vollständigen Beenden der Studie während der LTE wird wie zuvor beschrieben, eine SID-Evaluation durchgeführt.

Studienteilnehmer in der LTE erhalten weiterhin die gleiche Behandlung wie am Ende der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3, also Guselkumab, Ustekinumab oder Placebo. Bei unzureichendem Ansprechen ist im Rahmen der LTE zwischen Woche 52 und Woche 80 eine Dosisanpassung möglich. Studienteilnehmer im Placebo-, Guselkumab 100mg q8w- und Ustekinumab-Arm, die in diesem Zeitraum die protokollgemäßen Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen erfüllen, erhalten eine verblindete Dosisanpassung auf Guselkumab 200mg q4w und bleiben folgend bei diesem neuen Behandlungsregime. Teilnehmer bzw. pflegende Angehörige können außerdem, im Ermessen des Prüfarztes, darauf geschult werden, die Studienintervention selbst zu verabreichen und können dies ab Woche 52

von zu Hause tun. Die Verblindung der Teilnehmer der LTE bleibt bis zum Woche 48-Datenbankschluss der Studie GALAXI 1 (für Teilnehmer, die von GALAXI 1 in die LTE transferiert sind) bzw. GALAXI 2 und GALAXI 3 (für Teilnehmer, die von GALAXI 2 bzw. GALAXI 3 in die LTE transferiert sind) aufrechterhalten. Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt eine aktive Therapie erhalten (d. h. Guselkumab oder Ustekinumab) werden weiter mit dieser Therapie behandelt. Teilnehmer im Placebo-Arm werden im Anschluss an die Aufhebung der Verblindung nicht weiter behandelt und nehmen an einer abschließenden Visite (FES-Visite) teil. Aufgrund der Selektion der Patienten für die LTE, der Möglichkeit der variablen Dosisanpassung bzw. der Möglichkeit eines Therapiewechsels von Ustekinumab auf Guselkumab 200mg q4w sowie der im Vergleich zum Woche 48-Datenschnitt mindestens teilweise fehlenden Verblindung der Studienteilnehmer werden die Daten aus der LTE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die randomisiert und doppelblind erhobenen Daten zu Woche 48 stellen die robusteste Evidenz für den Vergleich von Guselkumab gegenüber der zVT Ustekinumab dar werden daher für alle drei Studien als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Guselkumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben“ (62). Die Teilpopulation B ist definiert als „Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben“ (62).

Die Zielpopulation der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind Erwachsene mit aktivem, mittelschweren bis schweren Morbus Crohn, die auf einer vorangegangenen konventionellen Therapie oder Biologikatherapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben. Das vorliegende Modul 4A beinhaltet die Ergebnisse der Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A).

Die folgenden Einschlusskriterien gelten für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 gleichermaßen, wenn nicht anders angegeben:

Bei Einschluss in die Studien muss die Zeit seit Diagnose mindestens drei Monate betragen. Studienteilnehmer müssen eine durch Radiographie, Histologie und/oder Endoskopie bestätigte Colitis, Ileitis oder Ileokolitis haben. Die Krankheitsschwere bzw. ein moderater bis schwerer, aktiver MC wurden folgendermaßen definiert:

- Ein CDAI Score von ≥ 220 , aber ≤ 450 und entweder

- ein durchschnittlicher Stuhlfrequenz Score von >3 , basierend auf der ungewichteten CDAI-Komponente der Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge
- ODER
- ein durchschnittlicher Abdomineller Schmerz Score von >1 , basierend auf der ungewichteten CDAI-Komponente für abdominelle Schmerzen
- Nachweis einer endoskopischen Krankheitsaktivität (zentrale Bewertung der Screening-Endoskopie) ab Protokollamendment 3 (s. u.), definiert als ein SES-CD Score von ≥ 6 (oder ≥ 4 bei Studienteilnehmern mit isolierter Erkrankung des Ileums), basierend auf dem Vorhandensein von Ulzerationen in mindestens 1 von 5 untersuchten Darmsegmenten, woraus sich die folgenden Vorgaben für die SES-CD Komponenten zu Ulzerationen ergeben:
 - Ein minimaler Score von 1 in der Komponente „Vorhandensein bzw. Größe der Ulzerationen“
- UND
- Ein minimaler Score von 1 in der Komponente „Ausdehnung der Ulzerationen bzw. ulzerierte Oberfläche“

Es ist anzumerken, dass die Einschlusskriterien hinsichtlich der endoskopischen Krankheitsaktivität vor dem Inkrafttreten von Protokollamendment 3 (20. Oktober 2020) folgendermaßen lauteten: Studienteilnehmer mussten, basierend auf dem Vorhandensein von Ulzerationen, einen minimalen SES-CD Score von ≥ 3 aufweisen, wobei maximal 10% der Studienpopulation (pro Studie) einen SES-CD Score von <4 (bei isolierter Erkrankung des Ileums) oder <7 (bei Erkrankung des Ileokolons oder Kolons) aufweisen durften und damit eine mildere Form der endoskopischen Krankheitsaktivität aufweisen. Die Anpassung erfolgte aufgrund von Behördenfeedback. Da das Protokollamendment 3 erst nach dem Woche 48 Datenbankschluss der Studie GALAXI 1 (20. August 2020) in Kraft trat, galt für den Einschluss aller Studienteilnehmer in die Studie GALAXI 1 das ursprüngliche Einschlusskriterium von vor dem Inkrafttreten des Protokollamendment 3. Die Studienteilnehmer der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wurden überwiegend nach Inkrafttreten des Protokollamendment 3 randomisiert (173). Es ist somit möglich, dass vereinzelt Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, die eine milde endoskopische Krankheitsaktivität aufweisen.

Dies betrifft aus den für das vorliegende Dossier relevanten Studienarmen 9 (7,3%) Studienteilnehmer aus dem PAS der Studie GALAXI 1 (4 (7,3%) in der Teilpopulation A), 13 (4,4%) Studienteilnehmer aus der Studie GALAXI 2 (8 (5,8%) in der Teilpopulation A) und 7 (2,3%) Studienteilnehmer aus der Studie GALAXI 3 (4 (2,8%) in der Teilpopulation A) (10). Alle diese Studienteilnehmer hatten einen CDAI Score von ≥ 220 zu Baseline und weisen somit über die klinische Komponente eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität des MC auf (10). Um das

ITT-Prinzip bestmöglich zu wahren, werden die betreffenden Studienteilnehmer in alle im Dossier präsentierten Analysen eingeschlossen. Da die entsprechenden Studienteilnehmer über den CDAI eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität des MC aufweisen und der Anteil pro Studie insgesamt und in der Teilpopulation A in den relevanten Armen deutlich unter 10% liegt wird das Vorgehen für die Nutzenbewertung als adäquat erachtet. Der Teilpopulation A sind Studienteilnehmer der die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zugeordnet, auf die die folgenden Kriterien zutreffen: Die Studienteilnehmer müssen ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf orale Kortikosteroide (einschließlich Prednison, Budesonid und Beclomethsaondipropionat) oder eine Therapie mit Immunmodulatoren (Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (MP) oder Methotrexat (MTX)) gezeigt haben. Auch Studienteilnehmer mit einer Steroidabhängigkeit (d. h. Kortikosteroide können nicht reduziert werden, ohne, dass die MC-Symptomatik wieder auftritt) sind dieser Population zugeordnet. Studienteilnehmer, auf die diese Kriterien zutreffen, konnten zusätzlich bereits gegenüber einer Biologikatherapie exponiert gewesen sein, ohne jedoch eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen gezeigt zu haben. Diese Studienteilnehmer werden als „Biologika erfahren“ bezeichnet.

4.3.1.2.1.3 Intervention

GALAXI 1

In der Studie GALAXI 1 werden insgesamt drei Dosierungsregime für Guselkumab getestet. Die Gruppe 3 entspricht der empfohlenen Standarddosierung in der Indikation MC gemäß Fachinformation (vgl. Abschnitt 4.2.2) und wird im vorliegenden Dossier der Nutzenbewertung zugrunde gelegt (1-3). Alle im vorliegenden Modul 4A präsentierten Ergebnisse beziehen sich daher auf den Vergleich zwischen Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie gefolgt von Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) als Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation. Wenn keine davon abweichenden Angaben gemacht werden, bezieht sich die Bezeichnung „Guselkumab“ auf das zuvor genannte Dosierungsschema. Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten, bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. (Induktion) bzw. s.c. (Erhaltung) zu den übrigen Visiten, bei denen im je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist.

Gruppe 1: Gruppe 1 erhält in Woche 0-8 Guselkumab 1.200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie. Von Woche 12-44 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) fort.

Gruppe 2: Gruppe 2 erhält in Woche 0-8 Guselkumab 600 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie. Von Woche 12-44 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) fort.

Gruppe 3 (empfohlene Standarddosierung gemäß Fachinformation): Gruppe 3 erhält in Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie. Von Woche 12-44 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort.

Die Fortführung der Therapie mit Immunmodulatoren und Kortikosteroiden zur Behandlung des Morbus Crohn während der Studie GALAXI 1 war grundsätzlich erlaubt. Sofern medizinisch möglich, wird die Kortikosteroiddosis bei Studienteilnehmern, die zu Baseline Kortikosteroide erhalten haben, ab Woche 12 schrittweise nach dem im Protokoll festgelegten Schema reduziert (sog. *Tapering*). Das Tapering-Schema ist in Tabelle 4-27 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 bis Woche 48 und in der Langzeitanschlussstudie sind ausführlich in Tabelle 4-22 beschrieben.

Tabelle 4-27: Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 gemäß Studienprotokoll

Empfohlenes Tapering-Schema für orale Kortikosteroide (außer Budesonid)	
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	
Studienteilnehmer, die Budesonid erhalten sollten ihre Tagesdosis alle 3 Wochen um 3 mg reduzieren, bis diese 0 mg pro Tag beträgt.	
Abkürzungen: mg: Milligramm Quelle: (103)	

GALAXI 2 und GALAXI 3

In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden zwei Dosierungsregime für Guselkumab getestet. Die Gruppe 2 entspricht der empfohlenen Standarddosierung in der Indikation MC gemäß Fachinformation (1-3) und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung als maßgeblich betrachtet. Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuhalten, bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. (Induktion) bzw. s.c. (Erhaltung) zu den übrigen Visiten, bei denen je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist.

Gruppe 1: Gruppe 1 erhält in Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie. Von Woche 12-44 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen (q4w) fort.

Gruppe 2 (empfohlene Standarddosierung gemäß Fachinformation): Gruppe 2 erhält in Woche 0-8 Guselkumab 200 mg i.v. alle 4 Wochen (q4w) als Induktionstherapie. Von Woche 12-44 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort.

Die Fortführung der Therapie mit Immunmodulatoren und Kortikosteroiden zur Behandlung des Morbus Crohn während der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 war grundsätzlich erlaubt. Sofern medizinisch möglich, wird die Kortikosteroiddosis bei Studienteilnehmern, die zu Baseline Kortikosteroide erhalten haben, ab Woche 12 schrittweise nach dem im Protokoll festgelegten Schema reduziert (sog. *Tapering*). 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 bis Woche 48 und in der Langzeitanschlussstudie sind ausführlich in Tabelle 4-22 beschrieben.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

In der Studie GALAXI 1 wird Ustekinumab als aktiver Komparator (Gruppe 4) eingesetzt. Um den Anforderungen der Zulassungsbehörden zu entsprechen, hat die Studie außerdem einen Placeboarm. Da der Vergleich gegen Placebo für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, wird dieser im Folgenden nicht weiter betrachtet. Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten, bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. (Induktion) bzw. s.c. (Erhaltung) zu den übrigen Visiten, bei denen im je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist.

Gruppe 4: Gruppe 4 erhält in Woche 0 Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. als Induktionstherapie (Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg), Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg und ≤85 kg), Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg)). Von Woche 8-40 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort.

Die Fortführung der Therapie mit Immunmodulatoren und Kortikosteroiden zur Behandlung des Morbus Crohn während der Studie GALAXI 1 war grundsätzlich erlaubt. Sofern medizinisch möglich, wird die Kortikosteroiddosis bei Studienteilnehmern, die zu Baseline Kortikosteroide erhalten haben, ab Woche 12 schrittweise nach dem im Protokoll festgelegten Schema reduziert (sog. *Tapering*). Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Ustekinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Bedingungen für den protokollgemäßen Einsatz von Begleittherapien vor und während der Studie sowie verbotene Begleittherapien und Maßnahmen bei Neuinitiierung und Dosisanpassungen von Begleittherapien bis Woche 48 und in der Langzeitanschlussstudie sind ausführlich in Tabelle 4-22 beschrieben.

In den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 wird Ustekinumab als aktiver Komparator (Gruppe 3) eingesetzt. Um den Anforderungen der Zulassungsbehörden zu entsprechen, haben die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 außerdem jeweils einen Placeboarm. Da der Vergleich gegen Placebo für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, wird dieser im Folgenden nicht weiter betrachtet. Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten, bekommen Teilnehmer zusätzlich Placebo i.v. (Induktion) bzw. s.c. (Erhaltung) zu den übrigen Visiten, bei denen im je nach Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen bzw. andere Interventionsarme erforderlich ist.

Gruppe 3: Gruppe 3 erhält in Woche 0 Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. als Induktionstherapie (Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg), Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg und ≤85 kg), Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg)). Von Woche 8-40 setzen die Teilnehmer zur Erhaltung die Behandlung mit Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) fort.

Die erlaubten Begleittherapien und das Tapering-Schema sind mit der Studie GALAXI 1 identisch und entsprechen den Vorgaben der Fachinformation von Ustekinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Bedingungen für den protokollgemäßen Einsatz von Begleittherapien vor und während der Studie sowie verbotene Begleittherapien und Maßnahmen bei Neuinitiation und Dosisanpassungen von Begleittherapien bis Woche 48 und in der LTE sind ausführlich in Tabelle 4-22 beschrieben.

Die Vergleichstherapie zur Ableitung des Zusatznutzens ist in den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 ist adäquat umgesetzt

Grundsätzlich empfiehlt die europäische Fachinformation von Ustekinumab zwei Dosierungsintervalle für die Erhaltungstherapie: Ein 12-wöchiges Intervall (q12w) und, bei unzureichendem Ansprechen, eine Eskalation auf ein 8-wöchiges Intervall (q8w). Die Fachinformation der FDA empfiehlt ausschließlich das 8-wöchige Intervall (q8w) für die Erhaltungstherapie. Die Relevanz der in den GALAXI-Studien eingesetzten Dosierung von Ustekinumab 90 mg q8w für den deutschen Versorgungskontext und die frühe Nutzenbewertung wurde bereits ausführlich im Verfahren zu Risankizumab diskutiert. Die Studie SEQUENCE, in der Risankizumab ebenfalls gegen das 8-wöchige Dosierungsintervall von Ustekinumab verglichen wird, wurde von IQWiG (6) und G-BA (62) für die Bewertung herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird Ustekinumab q8w daher ebenfalls als relevanter Komparator betrachtet.

Im Verfahren zu Risankizumab wurde aus der nicht gänzlich fachinformationskonformen Dosierung eine Unsicherheit bei der Einschätzung der Aussagesicherheit abgeleitet (6, 62). Es werden folgend Daten aus dem RUN-CD Register vorgelegt, die zeigen, dass es sich bei der Dosierung von Ustekinumab q8w um die Standarddosierung in der deutschen Versorgung handelt und sich daher keine Unsicherheit aus dem Vergleich von Guselkumab gegen Ustekinumab q8w in den hier vorgelegten Studien ergibt. Bei dem RUN-CD Register handelt es sich um eine wissenschaftlich initiierte, prospektive, nicht-interventionelle Studie, die über 3 Jahre die Wirksamkeit einer neu begonnenen Behandlung mit Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleich zu anderen Biologika untersucht (174). Im Rahmen der Studie wurden zwischen 2017-2020 insgesamt 901 erwachsene Teilnehmer mit MC in 44 auf CED spezialisierten Studienzentren in Deutschland rekrutiert (175). 343 Studienteilnehmer erhielten zu Baseline eine Induktionstherapie mit Ustekinumab. Nach 12 Monaten unter Therapie liegen für 198 Studienteilnehmer Informationen zur Dosierung der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab vor. Von diesen 198 Patienten wurden zum Start der Erhaltungsphase 31 Studienteilnehmer (15,7 %) auf das 12-wöchige Dosierungsintervall und 167 Studienteilnehmer (84,3 %) auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt. Nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit wurden noch 179 Studienteilnehmer, die eine Induktionstherapie mit Ustekinumab erhalten haben, weiter mit Ustekinumab behandelt. 19 Studienteilnehmer wechselten die Behandlung auf eine andere Therapie. Zu diesem Zeitpunkt erhielten von den 179 Studienteilnehmern, die weiter mit Ustekinumab behandelt wurden 27 Studienteilnehmer (15,1 %) Ustekinumab im 12-wöchigen Dosierungsintervall, 142 (79,3 %) Studienteilnehmer erhielten das 8-wöchige Dosierungsintervall und 10 Studienteilnehmer (5,6 %) erhielten ein anderes Dosierungsintervall (175).

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

Die Daten aus der RUN-CD Studie verdeutlichen, dass der Einsatz des 8-wöchigen Dosierungsintervalls, nicht nur als Therapieeskalation, sondern auch gleich im Anschluss an die Induktionstherapie die standardgemäße Behandlung mit Ustekinumab bei erwachsenen MC-Patienten in Deutschland abbildet. Der Anteil an Patienten, die nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit nach wie vor das 8-wöchige Dosierungsintervall erhalten, bleibt in der Versorgungsrealität weitgehend stabil. Der Vergleich von Guselkumab gegen das 8-wöchige Dosierungsintervall von Ustekinumab zu Woche 48 bildet somit die Behandlungsrealität des überwiegenden Anteils an MC Patienten in Deutschland ab. Durch die Dosierung von Ustekinumab q8w im Vergleichsarm der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 ist eine adäquate Therapie der Patienten über den Studienverlauf hinweg zudem sichergestellt. Weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Sicherheit kann daher eine Unsicherheit aus der Dosierung von Ustekinumab in den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 abgeleitet werden.

4.3.1.2.1.5 Nachbeobachtungszeiten, Studien- und Therapieabbrüche

Im folgenden Abschnitt werden die Nachbeobachtungszeiten, die Studien- und Therapieabbrüche der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 in der Teilpopulation A aufgeführt und erläutert.

Nachbeobachtungszeiten

Tabelle 4-28: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 1 (Teilpopulation A)

Endpunkt	Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen	
	Guselkumab 100 mg q8w	Ustekinumab
PRO-2	48,0	48,1
SES-CD	47,9	47,9
AP-NRS	48,0	48,1
BSFS	48,0	48,1
IBDQ	48,1	48,1
PGIC	48,0	48,1
PGIS	48,0	48,1
PROMIS-29	48,1	48,1
PROMIS Fatigue SF-7a/ PROMIS Fatigue SF-5a	48,0	48,1
Verträglichkeit	48,0	48,0
Abkürzungen: AP-NRS: Abdominal Pain Numerical Rating Scale; BSFS: Bristol Stool Form Scale; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient's Global Impression of Change , PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System, q8w: Alle 8 Wochen; SF: Kurzfragebogen (Short Form) Quelle: (10)		

Die mediane Nachbeobachtungsdauer in Wochen ist in der Studie GALAXI 1 zwischen den Behandlungsarmen über alle Endpunkte hinweg mit rund 48 Wochen nahezu identisch. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Wochen ist ergänzend im Zusatzanalysendokument berichtet und weist Unterschiede zwischen den Armen zwischen 0,41% und 6,78% auf (10).

Tabelle 4-29: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 2 (Teilpopulation A)

Endpunkt	Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen	
	Guselkumab 100 mg q8w	Ustekinumab
PRO-2	48,3	48,2
SES-CD	48,1	48,1
AP-NRS	48,3	48,1
BSFS	48,3	48,1
EQ-5D VAS	48,3	48,4
IBDQ	48,3	48,4
PGIC	48,3	48,3
PGIS	48,3	48,2
PROMIS-29	48,3	48,4
PROMIS Fatigue SF-7a/ PROMIS Fatigue SF-5a	48,3	48,2
Verträglichkeit	48,3	48,3
Abkürzungen: AP-NRS: Abdominal Pain Numerical Rating Scale; BSFS: Bristol Stool Form Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient's Global Impression of Change, PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System, q8w: Alle 8 Wochen; SF: Kurzfragebogen (Short Form); VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (10)		

Die mediane Nachbeobachtungsdauer in Wochen ist in der Studie GALAXI 2 zwischen den Behandlungsarmen über alle Endpunkte hinweg mit rund 48 Wochen nahezu identisch. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Wochen ist ergänzend im Zusatzanalysendokument berichtet und weist Unterschiede zwischen den Armen zwischen 0,13% und 4,93% auf (10).

Tabelle 4-30: Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen, GALAXI 3 (Teilpopulation A)

Endpunkt	Mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen	
	Guselkumab 100 mg q8w	Ustekinumab
PRO-2	48,1	48,1
SES-CD	48,1	48,0
AP-NRS	48,1	48,1
BSFS	48,1	48,1
EQ-5D VAS	48,4	48,3
IBDQ	48,4	48,3
PGIC	48,3	48,1
PGIS	48,1	48,1
PROMIS-29	48,4	48,3
PROMIS Fatigue SF-7a/ PROMIS Fatigue SF-5a	48,1	48,1
Verträglichkeit	48,3	48,1
Abkürzungen: AP-NRS: Abdominal Pain Numerical Rating Scale; BSFS: Bristol Stool Form Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGIC: Patient's Global Impression of Change, PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System, q8w: Alle 8 Wochen; SF: Kurzfragebogen (Short Form); VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (10)		

Die mediane Nachbeobachtungsdauer in Wochen ist in der Studie GALAXI 3 zwischen den Behandlungsarmen über alle Endpunkte hinweg mit rund 48 Wochen nahezu identisch. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Wochen ist ergänzend im Zusatzanalysendokument berichtet und weist Unterschiede zwischen den Armen zwischen 0,09% und 4,17% auf (10).

Studien- und Therapieabbrüche

In den Tabelle 4-31 (GALAXI 1), Tabelle 4-32 (GALAXI 2) und Tabelle 4-33 (GALAXI 3) sind die Studien- und Therapieabbrüche der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 getrennt nach Studienarmen für die Teilpopulation A aufgeführt. Es werden nur Gründe aufgeführt, die in mindestens einem Studienarm tatsächlich aufgetreten sind.

GALAXI 1

Tabelle 4-31: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 1 (Teilpopulation A)

	Guselkumab 100 mg q8w N=29	Ustekinumab N=26
Patienten mit Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48		
Gesamt (n, %)	2 (6,9)	-
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (6,9)	-
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 48		
Gesamt	4 (13,8)	2 (7,7)
Unerwünschte Ereignisse – Verschlechterung der MC-Erkrankung	1 (3,4)	-
Unerwünschte Ereignisse - Andere	2 (6,9)	1 (3,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	1 (3,4)	-
Studienteilnehmer verweigert die weitere Behandlung im Rahmen der Studie	-	1 (3,8)
Abkürzungen: MC: Morbus Crohn ; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; q8w: Alle 8 Wochen Quelle: (10)		

Im PAS (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3) der Studie GALAXI 1 hatten alle Studienteilnehmer der Teilpopulation A im Guselkumab und Ustekinumab-Arm, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, zu einem früheren Zeitpunkt bereits die Studienmedikation abgebrochen.

Im Guselkumab-Arm der Studie GALAXI 1 haben 4 Studienteilnehmer (13,8%) der Teilpopulation A die Studienmedikation abgebrochen, im Ustekinumab-Arm haben 2 (7,7%) der Studienteilnehmer die Studienmedikation abgebrochen. Häufigster Grund für den Abbruch waren andere (GUS: 6,9%, UST: 3,8%) oder MC-bedingte UE (GUS: 3,4%, UST: 0).

Im RAS (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3) der Studie GALAXI 1 haben 3 weitere Studienteilnehmer der Teilpopulation A die Studienteilnahme vorzeitig beendet. (GUS: 2, UST: 1). Der Abbruch fand jeweils auf Wunsch des Patienten statt (10). Es haben außerdem 10 weitere Studienteilnehmer der Teilpopulation A im RAS der Studie GALAXI 1 die Studienmedikation abgebrochen (GUS: 6, UST: 4). Der Grund war in allen Fällen das temporäre Aussetzen der Studie aufgrund einer dringenden Sicherheitsmaßnahme (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3) (10).

Insbesondere in Anbetracht der geringen Populationsgröße liegen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowohl bei den Abbrüchen der Studienteilnahme als auch der Studienmedikation vor. Fehlende 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 in der Studie GALAXI 1 zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Guselkumab in der Teilpopulation A führen.

GALAXI 2

Tabelle 4-32: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 2 (Teilpopulation A)

	Guselkumab 100 mg q8w N=70	Ustekinumab N=68
Patienten mit Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48		
Gesamt (n, %)	2 (2,9)	5 (7,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,4)	5 (7,4)
Lost-to-Follow-up	1 (1,4)	-
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 48		
Gesamt (n, %)	3 (4,3)	8 (11,8)
Fehlende Wirksamkeit	1 (1,4)	1 (1,5)
Unerwünschte Ereignisse – Verschlechterung der MC-Erkrankung	-	2 (2,9)
Unerwünschte Ereignisse - Andere	-	1 (1,5)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,4)	4 (5,9)
Lost-to-Follow-up	1 (1,4)	-
Abkürzungen: MC: Morbus Crohn ; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; q8w: Alle 8 Wochen Quelle: (10)		

In der Studie GALAXI 2 hatten alle Studienteilnehmer der Teilpopulation A im Guselkumab und Ustekinumab-Arm, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, zu einem früheren Zeitpunkt bereits die Studienmedikation abgebrochen.

Im Guselkumab-Arm der Studie GALAXI 2 haben 3 Studienteilnehmer (4,3%) der Teilpopulation A die Studienmedikation abgebrochen, im Ustekinumab-Arm haben 8 (11,8%) der Studienteilnehmer die Studienmedikation abgebrochen. Im Guselkumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichermaßen auf unterschiedliche Gründe.

Häufigster Grund für den Abbruch im Ustekinumab-Arm waren Abbrüche auf Wunsch des Patienten (5,9%). Für die Teilpopulation A der Studie GALAXI 2 ergibt sich keine wesentliche Differenz in den Therapie- und Studienabbrüchen zwischen den Behandlungsarmen. Gesamt betrachtet ist die Abbruchrate niedrig bis moderat. Fehlende 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 in der Studie GALAXI 2 zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Guselkumab in der Teilpopulation A führen.

GALAXI 3

Tabelle 4-33: Studien- und Therapieabbrüche, GALAXI 3 (Teilpopulation A)

	Guselkumab 100 mg q8w N=70	Ustekinumab N=72
Patienten mit Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48		
Gesamt (n, %)	7 (10,0)	4 (5,6)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (5,7)	3 (4,2)
Lost-to-Follow-up	1 (1,4)	1 (1,4)
Andere	2 (2,9)	-
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 48		
Gesamt (n, %)	11 (15,7)	7 (9,7)
Fehlende Wirksamkeit	-	-
Unerwünschte Ereignisse – Verschlechterung der MC-Erkrankung	1 (1,4)	-
Unerwünschte Ereignisse - Andere	5 (7,1)	1 (1,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	3 (4,3)	1 (1,4)
Lost-to-Follow-up	1 (1,4)	1 (1,4)
Schwangerschaft	-	2 (2,8)
MC-bedingte Operation	-	1 (1,4)
Andere	1 (1,4)	1 (1,4)
Abkürzungen: MC: Morbus Crohn ; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; q8w: Alle 8 Wochen Quelle: (10)		

In der Studie GALAXI 3 hatten alle Studienteilnehmer der Teilpopulation A im Guselkumab und Ustekinumab-Arm, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, zu einem früheren Zeitpunkt bereits die Studienmedikation abgebrochen.

Im Guselkumab-Arm der Studie GALAXI 3 haben 11 Studienteilnehmer (15,7%) der Teilpopulation A die Studienmedikation abgebrochen, im Ustekinumab-Arm haben 7 (9,7%) der Studienteilnehmer Studienmedikation abgebrochen. Häufigster Grund für den Abbruch im Guselkumab-Arm waren andere UE (7,1%) gefolgt von Abbrüchen auf Wunsch des Patienten (4,3%). Im Ustekinumab-Arm verteilen sich die Abbrüche gleichermaßen auf unterschiedliche Gründe. Für die Teilpopulation A der Studie GALAXI 3 ergibt sich keine wesentliche Differenz in den Therapie- und Studienabbrüchen zwischen den Behandlungsarmen. Gesamt betrachtet ist die Abbruchrate moderat. Fehlende 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 in der Studie GALAXI 3 zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Guselkumab in der Teilpopulation A führen.

4.3.1.2.1.6 Wichtige Protokollabweichungen

GALAXI 1

Der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einer erheblichen Protokollverletzung (Major Protocol Deviations, MPD) bis Woche 48 %) lag in der vollständigen randomisierten Population der Studie GALAXI 1 bei 16,9%, (bzw. unter Berücksichtigung des Erratums 20,3 % (GUS 100mg q8w: 17,8%, UST: 16,9%). Die aufgetretenen MPDs sind im Studienbericht der Studie GALAXI 1 ausführlich berichtet (7). Die MPDs sind überwiegend den Kategorien „Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt“ 1 (GUS 100mg q8w: 8,2%, UST: 11,3%) und „Andere“ (GUS 100mg q8w: 11,0%, UST: 7,0%) zuzuordnen. Aus der entsprechenden Auflistung im Studienbericht geht hervor, dass die MPDs in der Kategorie „Andere“ überwiegend Abweichungen vom Prozess zur Aufbereitung der Studienmedikation (Investigational Product Preparation Instructions, IPPI) zuzuordnen sind. Darunter fallen beispielsweise Abweichungen von der vorgesehenen Infusionszeit. Es sind 2 MPDs aufgrund einer fehlenden Video-Ileokoloskopie zu Woche 48 dokumentiert (GUS 100mg q8w: 1 UST: 1). Im GUS 100mg q8w-Arm und im UST-Arm ist sowohl die Anzahl der MPDs insgesamt als auch die Art der aufgetretenen MPDs vergleichbar. Dies gilt gleichermaßen für die Studienteilnehmer der Studie GALAXI 1, die der Teilpopulation A zuzuordnen sind (7). Die Studienteilnehmer gehen unabhängig von aufgetretenen MPDs in die Analysen ein, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs als niedrig eingeschätzt.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einer MPD bis Woche 48 lag in der gesamten Studie GALAXI 2 bei 17,4%, (bzw. unter Berücksichtigung des Erratums 18,7%) (GUS 100mg q8w: 20,3%, UST: 19,3%) (8). In der Studie GALAXI 3 sind MPDs in vergleichbarem Maße aufgetreten:

Der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einer erheblichen Protokollverletzung (Major Protocol Deviations, MPD) bis Woche 48 lag in der gesamten Studie GALAXI 3 bei 23,6%, (bzw. unter Berücksichtigung des Erratums 25,7%) (GUS 100mg q8w: 19,6%, UST: 27,3%) (9).

Die Relevanz der MPDs auf die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA ausführlich diskutiert: Die durchschnittliche Anzahl an MPDs pro Studienteilnehmer war insgesamt niedrig ($\leq 1,4$) und stand nicht mit einem bestimmten Studienzentrum oder einer kleineren Gruppe an Studienzentren in Verbindung. Das Auftreten verteilte sich außerdem gleichmäßig über verschiedene Länder und Studienzentren (24).

Die aufgetretenen MPDs sind in den Studienberichten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ausführlich berichtet (8, 9). Die MPDs sind überwiegend den Kategorien „Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt“ und „Andere“ zuzuordnen. Um einen möglichen Einfluss, insbesondere der MPDs der Kategorie „Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt“, abschätzen zu können, wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses Sensitivitätsanalysen für die co-primären Endpunkte (Woche 12) sowie die sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (Woche 12 und Woche 48) eingereicht. Die EMA kommt auf Basis der Sensitivitätsanalysen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 48 konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalysen sind und betrachtet diese entsprechend für die Bewertung. Zudem bewertet die EMA den Einschluss bzw. das Verbleiben der Studienteilnehmer, die MPDs der Kategorie „Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt“ aufweisen in die Studie GALAXI 2 auf Basis der eingereichten Erläuterungen als gerechtfertigt (24).

In der Kategorie „Andere“ sind die MPDs überwiegend den Unterkategorien „Klinische Laborwerte bei zwei oder mehr Visiten nicht erhoben“ und „Abweichungen vom Prozess zur Aufbereitung der Studienmedikation (Investigational Product Preparation Instructions, IPPI)“ zuzuordnen. Dies gilt gleichermaßen für die Studienteilnehmer der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, die der Teilpopulation A zuzuordnen sind (10). 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. Im Kontext der „Abweichungen vom IPPI-Prozess“ wurden keine Unerwünschten Ereignisse berichtet. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass die in GALAXI 2 und GALAXI 3 aufgetretenen MPDs keinen Einfluss auf die Studienergebnisse haben (24).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden auf Basis der gesamten randomisierten Population durchgeführt, die Studienteilnehmer gehen unabhängig von aufgetretenen MPDs in die Analysen ein. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von MPDs für die nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.2.1.7 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Erhebungszeitraum vom 10. Mai 2018 bis zum 20. August 2020 (GALAXI 1), vom 08. Januar 2020 bis 20. Oktober 2023 (GALAXI 2) und vom 22. Januar 2020 bis 16. Oktober 2023 (GALAXI 3). Es handelt sich dabei jeweils um den Datenschnitt zu Woche 48. Der Datenschnitt war in allen drei Studien jeweils präspezifiziert (103).

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in den Einzelstudien GALAXI 1, GALAXI 2, GALAXI 3 sowie der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zwischen den Studienarmen ausgeglichen und weisen die für Patienten im Anwendungsgebiet typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-26). Der Randomisierung auf die Studienarme der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist ein weiterer Randomisierungsschritt vorangestellt, in dem die Studienteilnehmer in eine der beiden Studien, GALAXI 2 oder GALAXI 3, randomisiert werden. Der Faktor „Studie“ ist quasi als weiterer Stratifizierungsfaktor zu betrachten. Bei den Studienpopulationen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich somit um eine gemeinsame Stichprobe (vgl. Abschnitt 4.2.5.3). Daher werden im Folgenden ausschließlich die Patientencharakteristika der GALAXI 1 sowie der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 betrachtet. Weitere Details zu den Patientencharakteristika der Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 lassen sich den Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 sowie dem Abschnitt 4.2.5.3 Meta-Analysen entnehmen. Alle Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Teilpopulation A.

Die Studienteilnehmer der Studie GALAXI I sind im Median im Guselkumab-Arm 38,0 und im Ustekinumab Arm 36,0 Jahre alt. Auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 weisen die Patienten ein vergleichbares medianes Alter von 33,5 Jahren im Guselkumab Arm bzw. 34,0 Jahren im Ustekinumab Arm auf. Sowohl in der Studie GALAXI 1 als auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind die Behandlungsarme hinsichtlich des Merkmals Gewicht vergleichbar. Während Studienteilnehmer der Studie GALAXI 1 ein medianes Gewicht von 71,9 kg im Guselkumab-Arm und 65,3 kg im Ustekinumab-Arm aufweisen, wiegen die Studienteilnehmer der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in beiden Armen im Median 65,7 kg. Die Konsistenz der Merkmale in den Behandlungsarmen ist auch für die anderen demographischen Charakteristika gegeben (vgl. Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-26).

Bezüglich der krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer sind die Studienarme grundsätzlich vergleichbar. Die durchschnittliche Krankheitsdauer (Dauer des MC) liegt in der Studie GALAXI 1 bei 8,7 Jahren im Guselkumab-Arm und damit etwas höher als im Ustekinumab-Arm mit 6,39 Jahren. In der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist die durchschnittliche Krankheitsdauer mit 5,53 bzw. 5,41 Jahren nahezu identisch. Sowohl in der GALAXI 1 als auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und 3 weisen die Studienteilnehmer basierend auf den mittleren Werten des CDAI und des SES-CD eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline auf.

Die Werte deuten auf eine ausgeprägte Krankheitsaktivität sowie auf signifikante endoskopische Befunde hin. In der Studie GALAXI 1 liegt der CDAI-Score im Mittel bei 301,41 im Guselkumab-Arm (Median 303) und bei 315,15 im Ustekinumab-Arm (Median 299). In der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind die Werte im Mittel zu Baseline etwas niedriger mit einem CDAI-Score von 298,2 im Guselkumab-Arm und 290,21 im Ustekinumab-Arm. Zur Baseline weisen Studienteilnehmer in der Studie GALAXI 1 einen SES-CD Score von 12 im Guselkumab- und von 13,42 im Ustekinumab-Arm auf.

Vergleichbare Werte liegen auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 vor (mittlere Werte von 11,86 bzw. 12,12 im Guselkumab- bzw. Ustekinumab-Arm).

Hinsichtlich der Anzahl an Studienteilnehmern mit Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline weisen beide Behandlungsarme in der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 vergleichbare Anteile auf: Der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einer Begleittherapie zur Behandlung des MC zur Baseline liegt in der Studie GALAXI 1 bei 86,2 % im Guselkumab-Arm und bei 100 % im Ustekinumab-Arm. Bei der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 hatten in beiden Armen prozentual weniger Patienten eine oder mehr Begleittherapien zur Behandlung des MC zu Baseline (84,3 % Guselkumab-Arm vs. 79,3 % Ustekinumab-Arm) im Vergleich zur Studie GALAXI 1. Während der Anteil der Patienten mit Einnahme immunmodulierender Medikamente (Azathioprin und 6-MP) in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in beiden Armen ausgeglichen ist (32,1 % vs. 28,6 %), ist der Anteil der Patienten mit Einnahme immunmodulierender Medikamente in der Studie GALAXI 1 im Ustekinumab-Arm mehr als doppelt so hoch (15/26 Studienteilnehmer, 57,7 %) verglichen mit dem Guselkumab-Arm (6/29 Studienteilnehmer, 20,7 %). Sowohl in der Studie GALAXI 1 als auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 lag bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer, sowohl im Guselkumab-Arm als auch im Ustekinumab-Arm, eine Einnahme oraler Aminosalicylate zu Baseline vor. In Bezug auf die Einnahme oraler Kortikosteroide liegt studienübergreifend ein ausgeglichenes Bild in beiden Armen vor. In der Studie GALAXI 1 wurden im Guselkumab-Arm bei 15 Studienteilnehmern (51,7 %) orale Kortikosteroide zur Baseline als Begleittherapie zur Behandlung angewendet und im Ustekinumab-Arm bei 13 Studienteilnehmern (50 %). In der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 lag die Anzahl im Guselkumab-Arm bei 65 Studienteilnehmern (46,4 %) und im Ustekinumab-Arm bei 63 Studienteilnehmern (45 %). Betrachtet man die Studienteilnehmer mit Einnahme oraler Kortikosteroide (unter Ausnahme von Budesonid und Beclomethason) so sinkt die Anzahl in Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm auf 11 Studienteilnehmern (37,9 %) und im Ustekinumab-Arm auf 10 Studienteilnehmer (38,5 %). Ein gleiches Bild zeigt sich auch in der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 mit 38 Studienteilnehmern (27,1 %) im Guselkumab- respektive 36 Studienteilnehmern (25,7 %) im Ustekinumab-Arm mit Einnahme oraler Kortikosteroide (unter Ausnahme von Budesonid und Beclomethason) zu Baseline.

Der Anteil an Studienteilnehmern, der auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen hat, nicht mehr darauf anspricht oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweist, liegt in beide Armen der Studien GALAXI 1 und der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 bei 100 %, die Art der Vortherapie unterscheidet sich jedoch in Teilen: In der GALAXI 1 liegt im Guselkumab-Arm bei 21 Studienteilnehmern (72,4 %) ein unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden zu Baseline vor, während dies im Ustekinumab-Arm auf 14 Studienteilnehmer (53,8 %) zutrifft.

Im Hinblick auf Immunsuppressiva zeigten im Guselkumab-Arm 17 Studienteilnehmer (58,6 %) ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit, während dies im Ustekinumab-Arm auf 19 Studienteilnehmer (73,1 %) zutrifft. In der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 liegen die Anteile in Bezug auf die die Art der Vortherapie mit Nicht-biologischen Arzneimitteln zu Behandlung des MC näher beieinander. Im Guselkumab-Arm liegt bei 115 Studienteilnehmern (82,1 %) ein unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Abhängigkeit von Kortikosteroiden zu Baseline vor, während dies im Ustekinumab-Arm auf 110 Studienteilnehmer (78,6 %) zutrifft. Im Hinblick auf Immunsuppressiva zeigten im Guselkumab-Arm 79 Studienteilnehmer (56,4 %) ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit, während dies im Ustekinumab-Arm auf 19 Studienteilnehmer (49,3 %) zutrifft. In der GALAXI 1 waren im Guselkumab-Arm lediglich 4 Studienteilnehmer und im Ustekinumab-Arm 7 Studienteilnehmer Biologika erfahren (d. h. ohne Vorliegen eines dokumentierten Versagens). In der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 lag eine Vortherapie mit Biologika bei 12,1 % im Guselkumab- bzw. 10,7 % im Ustekinumab-Arm vor, ebenfalls ohne ein dokumentiertes Versagen.

Insgesamt sind der Guselkumab und Ustekinumab-Arm in der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Merkmale sowie Vor- und Begleittherapien gut vergleichbar. Zentrale Merkmale der Krankheitsschwere, wie der CDAI Score und der SES-CD, sind in den beiden hier herangezogenen Studienarmen der GALAXI 1 sowie der gepoolten Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 konsistent und spiegeln eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik der Studienteilnehmer im Sinne einer moderaten bis schweren MC-Erkrankungsaktivität zu Baseline wider. Auch der Anteil der Studienteilnehmer mit Unverträglichkeiten, Abhängigkeiten oder Refraktäritäten auf konventionelle Vortherapien bildet adäquat das zu bewertende Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn in der Teilpopulation A ab.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich um global durchgeführte Studien mit 128 Studienzentren in 32 Ländern (GALAXI 1) bzw. 257 Studienzentren in 40 Ländern (GALAXI 2 und GALAXI 3). Die Regionen mit dem größten Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer sind Osteuropa, Asien und Nordamerika. In die Kategorie „Rest der Welt“ fallen auch Studienzentren aus Westeuropa, einschließlich Deutschland. Mindestens 70% der Studienteilnehmer im Guselkumab 100mg q8w-Arm und Ustekinumab-Arm der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind weißer Hautfarbe.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien setzen hinsichtlich Parametern der Krankheitsaktivität (bspw. SES-CD und CDAI Score) sowie Vor- und Begleittherapien für beide Teilpopulationen einen engen Rahmen auf Basis allgemein anerkannter und für Studien im Anwendungsgebiet üblicher Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben (39). Dies wird weiterhin dadurch gestützt, dass die empfohlenen Therapiealgorithmen der deutschen, europäischen und weiterer internationaler Leitlinien, beispielsweise der amerikanischen, chinesischen und japanischen Leitlinie insgesamt eine hohe Vergleichbarkeit aufweisen (13, 15, 176-178) und somit grundsätzlich von einer guten Vergleichbarkeit im Versorgungsstandard von MC-Patienten ausgegangen werden kann. Somit ist auch bei größerer Diversität in der Geographie der Studienzentren insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 im deutschen Versorgungskontext die Zielpopulation adäquat abbilden und die Ergebnisse übertragbar sind. Die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ weisen zudem nicht auf eine relevante Effektmodifikation hin.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.4 ausführlich dargelegt, bildet der Vergleich von Guselkumab gegen das 8-wöchige Dosierungsintervall von Ustekinumab zu Woche 48 die Behandlungsrealität des überwiegenden Anteils an MC Patienten in Deutschland ab. Durch die Dosierung von Ustekinumab q8w im Vergleichsarm der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 ist eine adäquate Therapie der Patienten über den Studienverlauf hinweg sichergestellt. Weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Sicherheit kann daher eine Unsicherheit aus der Dosierung von Ustekinumab in den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 abgeleitet werden.

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 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GALAXI 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, fünfarmige Phase-IIb-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines Spektrums an Induktions- und Erhaltungsdosierungen von Guselkumab in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver MC.

Die Randomisierung erfolgt zentral. Studienteilnehmer werden mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste zufällig einer von fünf Behandlungsgruppen zugeteilt. 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.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgt eine Verblindung der Patienten sowie der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. 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.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie GALAXI 1 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie GALAXI 1 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie GALAXI 1 ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, vierarmige Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines von Guselkumab in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver MC.

Die Randomisierung erfolgt zentral. Studienteilnehmer werden mittels computergenerierter Randomisierungsliste, zufällig einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt. 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 Gruppeneinteilung gewährleistet.

Es handelt sich um doppelblinde Studien, daher erfolgte Verblindung der Patienten sowie der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen. 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.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist somit als niedrig anzusehen. Die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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.

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität										Verträglichkeit			
	UE, die zum Tod führten (im Rahmen der Verträglichkeit)	Mukosaheilung ^a	Fistel ^b	(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen	PRO-2 Remission (einschließlich AP und SF)	Anhaltende PRO-2 Remission	Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	EQ-5D VAS	PROMIS-29 ^c	PROMIS Fatigue SF-7 ^a	PROMIS Fatigue SF-5 ^a	PGIC	PGIS	BSFS	AP-NRS	IBDQ	UE	C-SRS
GALAXI 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^d	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GALAXI 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GALAXI 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Gepoolt GALAXI 2/ GALAXI 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Metaanalyse	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja ^f	nein ^g	nein	ja ^h	ja ^h	ja	ja	ja	ja	ja

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	Verträglichkeit
a: Umfasst die Operationalisierungen <i>Endoskopisches Ansprechen</i>, <i>Endoskopische Remission</i> und <i>Endoskopische Heilung</i> b: Umfasst die Operationalisierungen <i>Fistelfreiheit (post hoc)</i>, <i>Fistelansprechen</i> und <i>Vollständiges Fistelansprechen</i> c: Umfasst die Skalen Depressivität, Angst, physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten sowie die Schmerzintensität NRS und die Summenscores PCS und MCS d: Die Auswertung des PCS und MCS sind für die Studie GALAXI 1 nicht präspezifiziert und werden daher nicht dargestellt. e: Es erfolgt keine metaanalytische Zusammenfassung, da die Operationalisierungen zwischen den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/GALAXI 3 unterschiedlich sind und für den Endpunkt MC-bedingten Operationen in der Studie GALAXI 1 keine Ereignisse stattgefunden haben. f: Die metaanalytische Zusammenfassung erfolgt nur für die Schmerzintensität NRS, da die weiteren Skalen zwischen den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/GALAXI 3 hinsichtlich der MCID/dem Schwellenwert unterschiedlich sind oder in GALAXI 1 nicht ausgewertet wurden (PCS und MCS). g: Es erfolgt keine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund von zwischen den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/GALAXI 3 unterschiedlichen präspezifizierten MCIDs bzw. Schwellenwerten. h: Die metaanalytische Zusammenfassung erfolgt nur für die MCID ≥ 2, da die weiteren Operationalisierungen zwischen den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/GALAXI 3 hinsichtlich der MCID unterschiedlich sind. Abkürzungen: AP: abdomineller Schmerz (<i>abdominal pain</i>), BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MC: Morbus Crohn, MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score), NRS: Numerische Rating Skala, PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change, PGIS: Patient's Global Impression of Severity, PRO-2: Patienten-berichtete Symptome aus dem CDAI Instrument, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, SF: Stuhlfrequenz, UE: Unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analogskala				

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. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.16). Weder in der Studie GALAXI 1 noch in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 traten bei Patienten im Teilanwendungsgebiet A bis Woche 48 Todesfälle auf (7-9).

4.3.1.3.1.2 Morbidität - Mukosaheilung

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Mukosaheilung

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erfolgt die Erfassung der entzündlichen Aktivität der Darmschleimhaut bei allen Studienteilnehmern im Rahmen einer Video-Ileokoloskopie beim Screening und in den Wochen 12 und 48. Die Beurteilung der Verbesserung der entzündlichen Aktivität erfolgt für die Endpunkte <i>Endoskopisches Ansprechen</i> und <i>Endoskopische Remission</i> anhand des <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> (SES-CD). Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex zur Beurteilung der Mukosabeschaffenheit, der 2004 von Daperno et al. entwickelt und validiert wurde (36). Der SES-CD basiert auf der Beurteilung von 4 endoskopischen Komponenten: • Vorhandensein bzw. Größe der Ulzerationen • Ausdehnung der Ulzerationen bzw. ulzerierte Oberfläche • Ausdehnung weiterer Läsionen bzw. entzündete Oberfläche • Stenosen Die Beurteilung ist jeweils bezogen auf eins von fünf definierten Darmsegmenten (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum). Für jedes der fünf Darmsegmente werden für die 4 endoskopischen Komponenten Punkte zwischen 0 und 3 vergeben (Tabelle 4-6) und anschließend summiert. Somit kann jede Komponente maximal 15 Punkte erreichen mit der Ausnahme der Komponente „Stenosen“, die maximal 11 Punkte erreichen kann, da eine nicht passierbare Verengung nur einmal erfasst werden kann. Die Summe der 4 Einzelkomponenten ergibt den gesamten SES-CD Score, der somit Werte zwischen 0 und 56 annehmen kann. Höhere Werte weisen auf eine schwerere Erkrankung hin (36, 37). Die Zeitpunkte für die Erhebung des SES-CD sind: • Screening • Woche (4), 12, 48 • SID-Visite (falls zutreffend) Als Baseline (Woche 0)-Wert wird die Screening Endoskopie genutzt. Diese wird protokollgemäß mindestens 8 Tage, aber nicht mehr als ca. 3 Wochen vor Woche 0 durchgeführt. Die Erhebung zu Woche 4 wird nur bei Studienteilnehmern durchgeführt, die an der optionalen Substudie teilnehmen.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse der Endpunkte <i>Endoskopisches Ansprechen</i>, <i>Endoskopische Remission</i> und <i>Endoskopische Heilung</i> erfolgt auf Basis des PAS. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Endoskopisches Ansprechen</i>: Eine mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores im Vergleich zu Baseline oder ein SES-CD Score von ≤ 2. • <i>Endoskopische Remission</i>: Ein SES-CD Score von ≤ 2. • <i>Endoskopische Heilung</i>: Das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolonalen Darmsegmenten. 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.
GALAXI 2	In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 erfolgt die Erfassung der entzündlichen Aktivität der Darmschleimhaut bei allen Studienteilnehmern im Rahmen einer Video-Ileokolonoskopie beim Screening und in den Wochen 12 und 48. Die Beurteilung der Verbesserung der entzündlichen Aktivität erfolgt für die Endpunkte <i>Endoskopisches Ansprechen</i> und <i>Endoskopische Remission</i> anhand des <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> (SES-CD). Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex zur Beurteilung der Mukosabeschaffenheit, der 2004 von Daperno et al. entwickelt und validiert wurde (36). Der SES-CD basiert auf der Beurteilung von 4 endoskopischen Komponenten: • Vorhandensein bzw. Größe der Ulzerationen • Ausdehnung der Ulzerationen bzw. ulzerierte Oberfläche • Ausdehnung weiterer Läsionen bzw. entzündete Oberfläche • Stenosen Die Beurteilung ist jeweils bezogen auf eins von fünf definierten Darmsegmenten (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum). Für jedes der fünf Darmsegmente werden für die 4 endoskopischen Komponenten Punkte zwischen 0 und 3 vergeben (Tabelle 4-6) und anschließend summiert. Somit kann jede Komponente maximal 15 Punkte erreichen mit der Ausnahme der Komponente „Stenosen“, die maximal 11 Punkte erreichen kann, da eine nicht passierbare Verengung nur einmal erfasst werden kann. Die Summe der 4 Einzelkomponenten ergibt den gesamten SES-CD Score, der somit Werte zwischen 0 und 56 annehmen kann. Höhere Werte weisen auf eine schwerere Erkrankung hin (36, 37). Die Zeitpunkte für die Erhebung des SES-CD sind: • Screening • Woche (4), 12, 48 • SID-Visite (falls zutreffend) Als Baseline (Woche 0)-Wert wird die Screening Endoskopie genutzt. Diese wird protokollgemäß mindestens 8 Tage, aber nicht mehr als ca. 3 Wochen vor Woche 0 durchgeführt. Die Erhebung zu Woche 4 wird nur bei Studienteilnehmern durchgeführt, die an der optionalen Substudie teilnehmen. Die Analyse der Endpunkte <i>Endoskopisches Ansprechen</i>, <i>Endoskopische Remission</i> und <i>Endoskopische Heilung</i> erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Endoskopisches Ansprechen</i>: Eine mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores im Vergleich zu Baseline oder ein SES-CD Score von ≤ 2.

Studie	Operationalisierung
	• <i>Endoskopische Remission</i>: Ein SES-CD Score von ≤ 2. • <i>Endoskopische Heilung</i>: Das vollständige Fehlen von Ulzerationen in allen ileokolischen Darmsegmenten. 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 die Endpunkte *Endoskopische Remission*, *Endoskopisches Ansprechen* und *Endoskopische Heilung* 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig.

Die Daten für die Endpunkte *Endoskopische Remission*, *Endoskopisches Ansprechen* und *Endoskopische Heilung* werden doppelblind erhoben. Die Auswertung der Endoskopie wird zudem zentral von einer Einrichtung durchgeführt, die sowohl hinsichtlich des Behandlungsarms als auch dem Zeitpunkt der Visite verblindet war. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte in der Studie GALAXI 1 weiter einschätzen zu können, wird der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des SES-CD Scores im Studienverlauf untersucht. Dieser ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des SES-CD Scores geteilt durch die Anzahl der Patienten im PAS. Die entsprechenden Werte finden sich in der

Tabelle 4-38. Ein Ausgangswert (entspricht Woche 0) ist in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) bei 100 % der Studienteilnehmer vorhanden. Der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des SES-CD Scores zu Woche 48 liegt ebenfalls bei mindestens 86% und ist somit als sehr hoch anzusehen. Der Anteil an Studienteilnehmern, für die zu Woche 48 ein SES-CD Score erhoben wurde sowie der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich nicht bis geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die SES-CD basierten Endpunkte *Endoskopische Remission*, *Endoskopisches Ansprechen* und *Endoskopische Heilung* sind in der Studie GALAXI 1 mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Endpunkte *Endoskopische Remission*, *Endoskopisches Ansprechen* und *Endoskopische Heilung* werden doppelblind erhoben. Die Auswertung der Endoskopie wird zudem zentral von einer Einrichtung durchgeführt, die sowohl hinsichtlich des Behandlungsarms als auch dem Zeitpunkt der Visite verblindet war.

Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 weiter einschätzen zu können, wird der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des SES-CD Scores im Studienverlauf untersucht. Dieser ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung des SES-CD Scores geteilt durch die Anzahl der Patienten der Teilpopulation A in der ITT-Population. Ergänzend wird der Anteil der Studienteilnehmer mit

vorhandener Erhebung des SES-CD Scores in der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-39 (GALAXI 2), Tabelle 4-40 (GALAXI 3) und Tabelle 4-41 (gepoolte Analysen). Der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% (gepoolte Analysen: 100%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 85% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Der Anteil der Studienteilnehmer mit vorhandener Erhebung zu Woche 48 und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1Tabelle 4-38: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 48	24	25 (104,2%)	24	23 (95,8%)	29	25 (86,2%)	26	23 (88,5%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (10)								

GALAXI 2Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 12	70	67 (95,7%)	67	65 (97,0%)	70	67 (95,7%)	68	65 (95,6%)
Woche 48	67	65 (97,0%)	60	58 (96,7%)	70	65 (92,9%)	68	58 (85,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (10)								

GALAXI 3Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 12	68	67 (98,5%)	70	67 (95,7%)	70	67 (95,7%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	65 (100,0%)	70	58 (82,9%)	72	65 (90,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	132 (96,4%)	140	134 (95,7%)	140	132 (94,3%)
Woche 48	126	123 (97,6%)	125	123 (98,4%)	140	123 (87,9%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: (10)								

Verlaufswerte – SES-CD

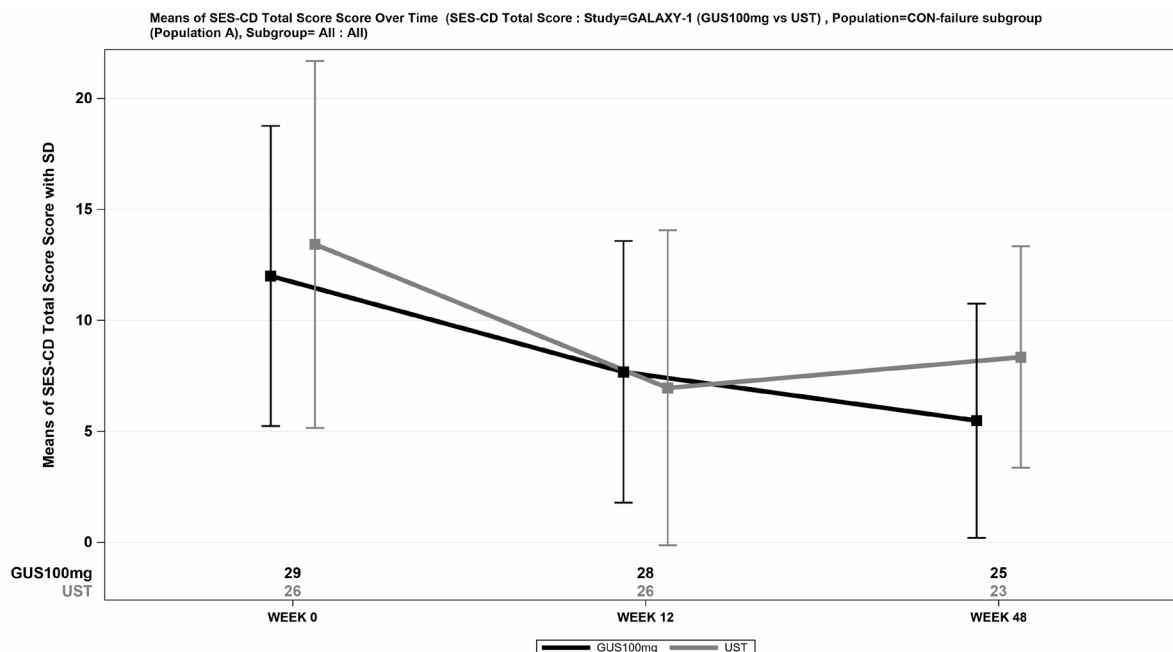
Die Verlaufswerte für den Endpunkt SES-CD werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-42 und Abbildung 4-4, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-43 und Abbildung 4-5, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-44 und Abbildung 4-6 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-45 und Abbildung 4-7 dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-42: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	12,000	6,761	26	13,423	8,271
Woche 12	28	7,679	5,901	26	6,962	7,096
Woche 48	25	5,480	5,277	23	8,348	4,987

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

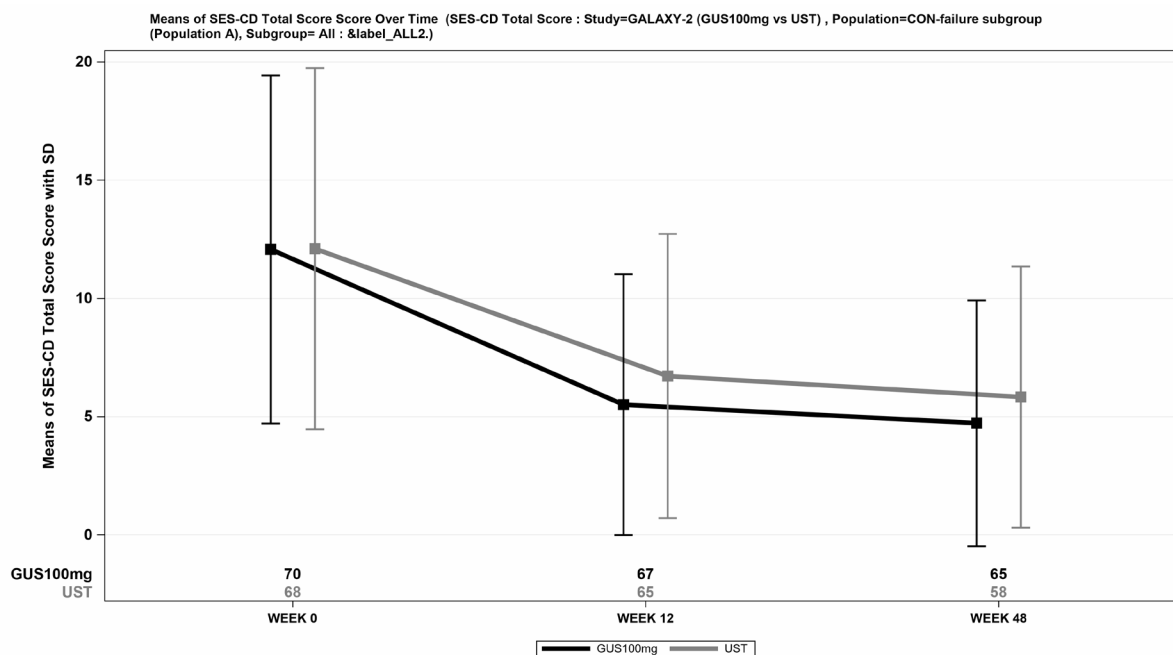
Quelle: (10)

Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-43: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die ITT-Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	12,071	7,359	68	12,103	7,636
Woche 12	67	5,507	5,517	65	6,723	6,009
Woche 48	65	4,723	5,201	58	5,828	5,526

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

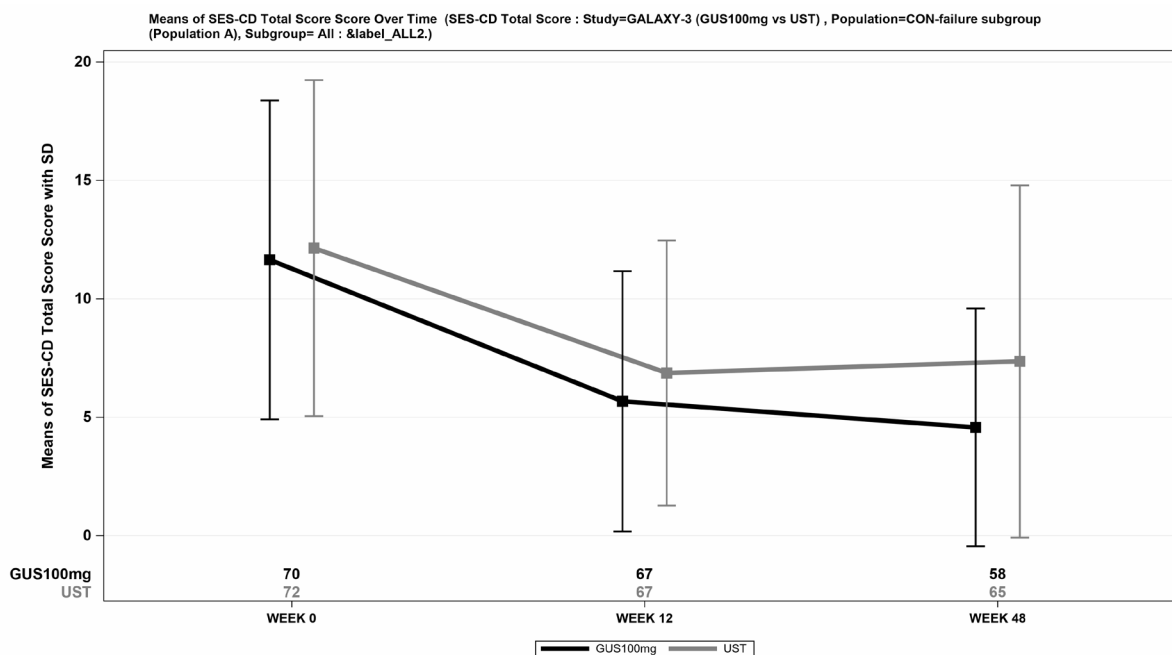
Quelle: (10)

Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-44: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die ITT-Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	11,643	6,737	72	12,139	7,090
Woche 12	67	5,672	5,500	67	6,866	5,597
Woche 48	58	4,569	5,020	65	7,354	7,434

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

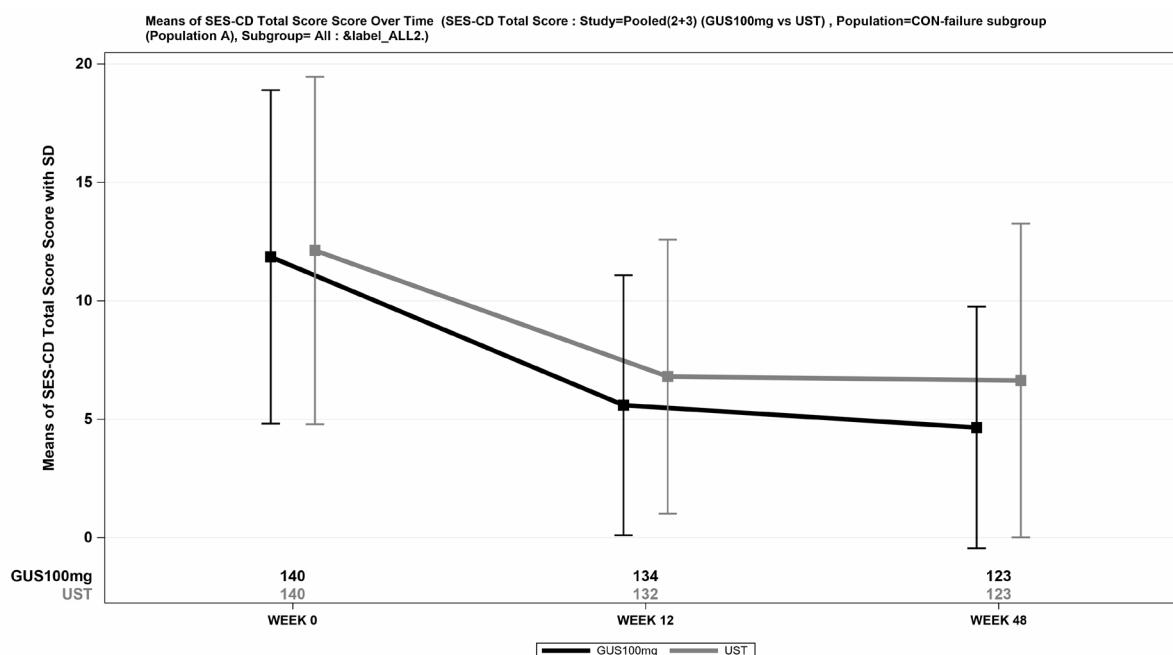
Quelle: (10)

Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-45: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die ITT-Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	140	11,857	7,033	140	12,121	7,333
Woche 12	134	5,590	5,488	132	6,795	5,782
Woche 48	123	4,650	5,096	123	6,634	6,621

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *SES-CD* für die Primäre Analysepopulation (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität - Endoskopische Remission

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

GALAXI 1

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopische Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Remission					
GALAXI 1	7/29 (24,1%)	2/26 (7,7%)	3,75 [0,70; 20,13] p=0,1139	3,10 [0,69; 13,98] p=0,1400	16,10% [-2,60%; 34,70%] p=0,0910
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (Primary Analysis Set); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Remission* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (24,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (7,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopische Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

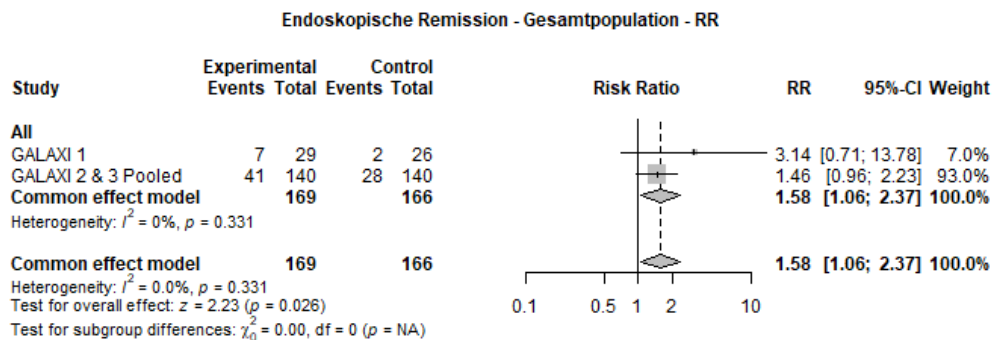
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Endoskopische Remission					
GALAXI 2	22/70 (31,4%)	15/68 (22,1%)	1,60 [0,75; 3,40] p=0,2231	1,42 [0,80; 2,50] p=0,2285	9,30% [-5,60%; 24,10%] p=0,2215
GALAXI 3	19/70 (27,1%)	13/72 (18,1%)	1,59 [0,73; 3,47] p=0,2194	1,46 [0,78; 2,75] p=0,2402	8,50% [-5,60%; 22,70%] p=0,2365
Gepoolt G2/G3	41/140 (29,3%)	28/140 (20,0%)	1,63 [0,95; 2,80] p=0,0698	1,47 [0,96; 2,24] p=0,0765	9,40% [-0,90%; 19,70%] p=0,0727
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; 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; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Remission* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (31,4%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (22,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Remission* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (27,1%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (18,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Remission* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (29,3%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (20,0%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt *Endoskopische Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Endoskopische Remission* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,331$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-8 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,58 [1,06; 2,37] ($p=0,026$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.2.2 Morbidität - Endoskopisches Ansprechen

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

GALAXI 1

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Endoskopisches Ansprechen					
GALAXI 1	14/29 (48,3%)	11/26 (42,3%)	1,50 [0,48; 4,70] p=0,4957	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4967	8,80% [-15,90%; 33,50%] p=0,4843
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (Primary Analysis Set); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopisches Ansprechen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (48,3%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (42,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

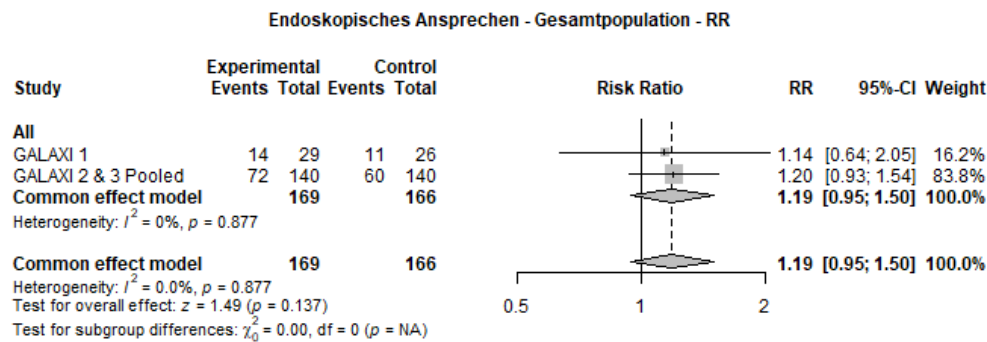
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Endoskopisches Ansprechen					
GALAXI 2	37/70 (52,9%)	32/68 (47,1%)	1,30 [0,66; 2,56] p=0,4422	1,14 [0,81; 1,59] p=0,4522	6,40% [-10,10%; 22,90%] p=0,4471
GALAXI 3	35/70 (50,0%)	28/72 (38,9%)	1,53 [0,80; 2,93] p=0,1837	1,28 [0,88; 1,87] p=0,1915	11,20% [-5,60%; 28,10%] p=0,1910
Gepoolt G2/G3	72/140 (51,4%)	60/140 (42,9%)	1,43 [0,90; 2,30] p=0,1302	1,21 [0,94; 1,55] p=0,1330	9,00% [-2,70%; 20,60%] p=0,1312
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; 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; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopisches Ansprechen* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (52,9%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (47,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopisches Ansprechen* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (38,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopisches Ansprechen* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (42,9%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,877$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-9 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,19 [0,95; 1,50] ($p=0,137$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.1.2.3 Morbidität – Endoskopische Heilung

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

GALAXI 1

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopische Heilung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Heilung					
GALAXI 1	9/29 (31,0%)	2/26 (7,7%)	5,36 [1,03; 27,88] p=0,0358	4,03 [0,94; 17,25] p=0,0606	23,10% [3,40%; 42,90%] p=0,0218
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (Primary Analysis Set); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Heilung* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (31,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (7,7%). Für das Odds Ratio (OR=5,36 [1,03; 27,88]; p=0,0358) und die Risikodifferenz (RD=23,10% [3,40%; 42,90%]; p=0,0218) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Morbidität – *Endoskopische Heilung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

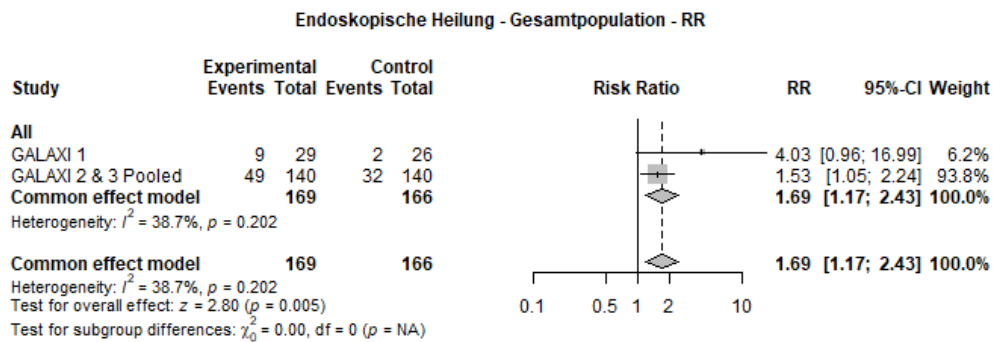
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Endoskopische Heilung					
GALAXI 2	26/70 (37,1%)	16/68 (23,5%)	1,93 [0,91; 4,12] p=0,0915	1,56 [0,93; 2,61] p=0,0919	13,20% [-1,70%; 28,20%] p=0,0820
GALAXI 3	23/70 (32,9%)	16/72 (22,2%)	1,61 [0,78; 3,33] p=0,1815	1,44 [0,82; 2,52] p=0,1985	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1935
Gepoolt G2/G3	49/140 (35,0%)	32/140 (22,9%)	1,80 [1,06; 3,03] p=0,0264	1,52 [1,04; 2,23] p=0,0288	12,10% [1,50%; 22,70%] p=0,0255
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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:CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; 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; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Heilung* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (37,1%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (23,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Heilung* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (22,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Endoskopische Heilung* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (35,0%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (22,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,80 [1,06; 3,03]; p=0,0264), das Relative Risiko (RR=1,52 [1,04; 2,23]; p=0,0288) und die Risikodifferenz (RD=12,10% [1,50%; 22,70%]; p=0,0255) 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,202$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-10 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,69 [1,17; 2,43] ($p=0,005$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – PRO-2 Remission und Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

Tabelle 4-52: Operationalisierung von PRO-2 Remission und Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Der PRO-2 besteht aus den ungewichteten Komponenten des CDAI „abdomineller Schmerz“ und die Anzahl sehr weicher oder flüssiger Stuhlgänge (folgend: „Stuhlfrequenz“), die über ein täglich geführtes Patiententagebuch erhoben werden. Es wird jeweils über sieben Tage der Mittelwert gebildet. Der CDAI basiert auf 8 klinischen Variablen, die mit MC assoziiert sind. Diese umfassen EIM, abdominelle Masse, Gewicht, Hämatokrit, die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle, Bauchschmerzen, die Einnahme von Antidiarrhoika oder Opioiden sowie das allgemeine Wohlbefinden (vgl. Tabelle 4-7). Die einzelnen Variablen werden vom Patienten über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Patiententagebuch festgehalten. Für die Berechnung des CDAI werden die einzelnen Variablen des CDAI mit einem entsprechenden Faktor multipliziert und anschließend summiert (64). Höhere CDAI-Werte deuten auf eine stärkere Krankheitsaktivität hin (65). Eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität ist definiert mit einem CDAI >220 Punkten (66). Erhebungszeitpunkte: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID (wenn zutreffend) • FES (wenn zutreffend) Die Analyse der Endpunkte <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i>, <i>PRO-2 Remission</i> (einschließlich der Subkomponenten <i>Abdomineller Schmerz</i> und <i>Stuhlfrequenz</i>), <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> und <i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> erfolgt für die Studie GALAXI 1 auf Basis des PAS. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline bei $\geq 80\%$ aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 (entspricht mindestens 8 von 10 Erhebungen), immer einschließlich der Erhebung zu Woche 48. • <i>PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. ○ <i>Abdomineller Schmerz</i>: Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. ○ <i>Stuhlfrequenz</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. • <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Erhalt von Kortikosteroiden zu Woche 48. • <i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline, die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 48 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben.

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.
GALAXI 2	Der PRO-2 besteht aus den ungewichteten Komponenten des CDAI „abdomineller Schmerz“ und die Anzahl sehr weicher oder flüssiger Stuhlgänge (folgend: „Stuhlfrequenz“), die über ein täglich geführtes Patiententagebuch erhoben werden. Es wird jeweils über sieben Tage der Mittelwert gebildet. Der CDAI basiert auf 8 klinischen Variablen, die mit MC assoziiert sind. Diese umfassen EIM, abdominelle Masse, Gewicht, Hämatokrit, die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle, Bauchschmerzen, die Einnahme von Antidiarrhoika oder Opioiden sowie das allgemeine Wohlbefinden (vgl. Tabelle 4-7). Die einzelnen Variablen werden vom Patienten über einen Zeitraum von 7 Tagen in einem Patiententagebuch festgehalten. Für die Berechnung des CDAI werden die einzelnen Variablen des CDAI mit einem entsprechenden Faktor multipliziert und anschließend summiert (64). Höhere CDAI-Werte deuten auf eine stärkere Krankheitsaktivität hin (65). Eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität ist definiert mit einem CDAI >220 Punkten (66). Erhebungszeitpunkte: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Die Analyse der Endpunkte <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i>, <i>PRO-2 Remission</i> (einschließlich der Subkomponenten <i>Abdomineller Schmerz</i> und <i>Stuhlfrequenz</i>), <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> und <i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i> erfolgt für die Studie GALAXI 2 auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Anhaltende PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline bei ≥ 80 % aller Erhebungen zwischen Woche 12 und 48 (entspricht mindestens 8 von 10 Erhebungen), immer einschließlich der Erhebung zu Woche 48. • <i>PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. ○ <i>Abdomineller Schmerz</i>: Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1, und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. ○ <i>Stuhlfrequenz</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und keine Verschlechterung gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 48. • <i>Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Erhalt von Kortikosteroiden zu Woche 48. • <i>90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission</i>: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlichem SF Score ≤ 3, und einem tagesdurchschnittlichen AP Score ≤ 1, und keine Verschlechterung der Werte gegenüber der Erhebung zu Baseline, die mindestens für eine Dauer von 90 Tagen vor der Woche 48 Visite keine Kortikosteroiden erhalten haben.

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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
	Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation); CDAI: Crohn's Disease Activity Index

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anhaltende PRO-2 Remission* und *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig.

Die Daten für die Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission* und *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial die Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission* und *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* in der Studie GALAXI 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des AP Scores und des SF Scores untersucht, aus denen sich der PRO-2 zusammensetzt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen zum SF Score finden sich in der Tabelle 4-54 und zum AP Score in Tabelle 4-55. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt sowohl für den AP Score als auch für den SF Score in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt sowohl für den AP Score als auch für den SF Score im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten für die Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission* und *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und

Stuhlfrequenz) sowie *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission* und *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des AP Scores und des SF Scores untersucht, aus denen sich der PRO-2 zusammensetzt. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen zum AP Score finden sich in den Tabelle 4-56 (GALAXI 2), Tabelle 4-58 (GALAXI 3) und Tabelle 4-60 (gepoolte Analysen). Die Werte für beide Auswertungen zum SF Score finden sich in den Tabelle 4-57 (GALAXI 2), Tabelle 4-59 (GALAXI 3) und Tabelle 4-61 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 sowohl für den AP Score als auch für den SF Score in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 ebenfalls 100% in beiden Studienarmen (gepoolte Analysen: 100%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt sowohl für den AP Score als auch für den SF Score in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Hinsichtlich der Rücklaufquoten bzw. entsprechend der fehlenden Werte der PRO-2 Remission zu Woche 48 ist ergänzend anzumerken, dass in den Studienberichten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in den Tabellen zu fehlenden Werten zu Woche 12 und zu Woche 48 jeweils ein Fehler identifiziert wurde. Entgegen der Angabe in der jeweiligen Tabelle, wurden für die PRO-2 Remission die zuvor aufgetretenen ICEs nicht berücksichtigt bzw. herausgerechnet. Dies wurde für beide Studien in einem entsprechenden Note to file (GALAXI 2: (179), GALAXI 3: (180)) korrigiert. Die Dokumente liegen dem Dossier bei.

*GALAXI 1*Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (92,3%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	68 (97,1%)	67	66 (98,5%)	70	68 (97,1%)	68	66 (97,1%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	68 (98,6%)	64	64 (100,0%)	70	68 (97,1%)	68	65 (95,6%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	60 (100,0%)	70	66 (94,3%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	68 (97,1%)	67	66 (98,5%)	70	68 (97,1%)	68	66 (97,1%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	68 (98,6%)	64	64 (100,0%)	70	68 (97,1%)	68	65 (95,6%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	60 (100,0%)	70	66 (94,3%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 8	69	68 (98,6%)	71	70 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 12	68	66 (97,1%)	70	69 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 24	63	62 (90,0%)	69	68 (98,6%)	70	63 (90,0%)	72	68 (94,4%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	65 (100,0%)	70	58 (82,9%)	72	65 (90,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 8	69	68 (98,6%)	71	70 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 12	68	66 (97,1%)	70	69 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	68 (98,6%)	70	63 (90,0%)	72	68 (94,4%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	65 (100,0%)	70	58 (82,9%)	72	65 (90,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)
Woche 8	139	136 (97,8%)	138	136 (98,6%)	140	136 (97,1%)	140	136 (97,1%)
Woche 12	138	135 (97,8%)	137	135 (98,5%)	140	138 (98,6%)	140	136 (97,1%)
Woche 24	132	130 (98,5%)	133	132 (99,2%)	140	131 (93,6%)	140	133 (95,0%)
Woche 48	126	124 (98,4%)	125	125 (100,0%)	140	124 (88,6%)	140	125 (89,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)
Woche 8	139	136 (97,8%)	138	136 (98,6%)	140	136 (97,1%)	140	136 (97,1%)
Woche 12	138	135 (97,8%)	137	135 (98,5%)	140	138 (98,6%)	140	136 (97,1%)
Woche 24	132	130 (98,5%)	133	132 (99,2%)	140	131 (93,6%)	140	133 (95,0%)
Woche 48	126	124 (98,4%)	125	125 (100,0%)	140	124 (88,6%)	140	125 (89,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

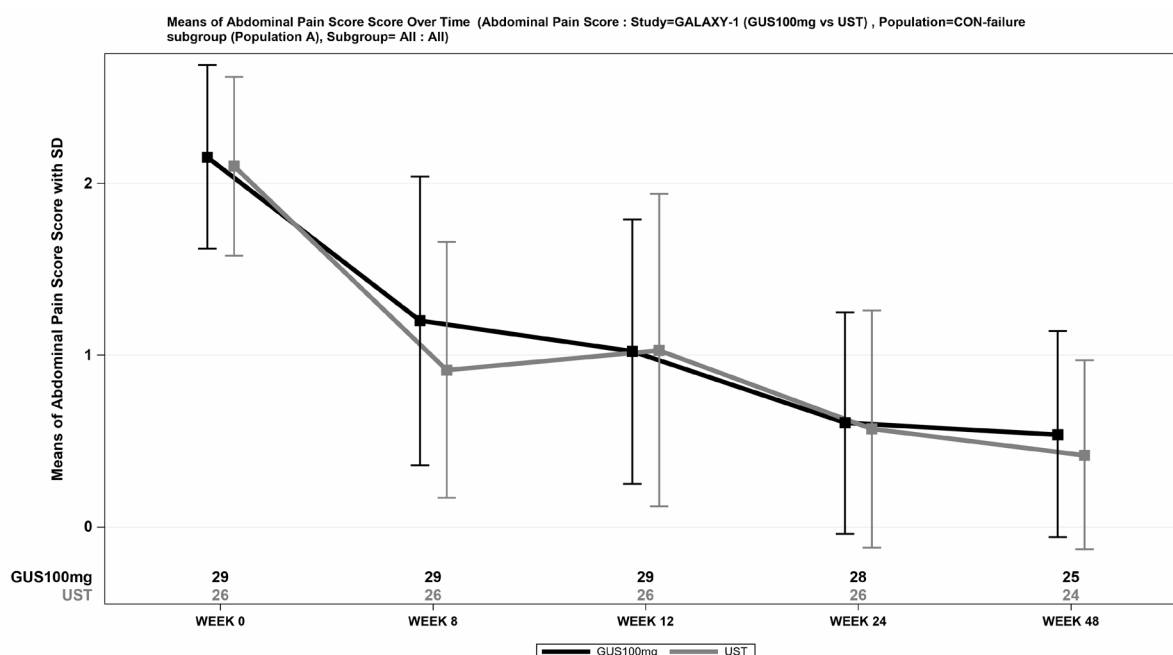
Verlaufswerte – (Anhaltende) PRO-2 Remission (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz)

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz) werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 sowie Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 sowie Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67 sowie Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 sowie Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18 dargestellt. Die Angaben gelten gleichermaßen für die Endpunkte *Anhaltende PRO-2 Remission*, *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission*.

*GALAXI 1*Tabelle 4-62: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	2,153	0,536	26	2,101	0,524
Woche 8	29	1,202	0,840	26	0,912	0,744
Woche 12	29	1,022	0,771	26	1,028	0,907
Woche 24	28	0,607	0,645	26	0,571	0,687
Woche 48	25	0,537	0,601	24	0,417	0,551

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

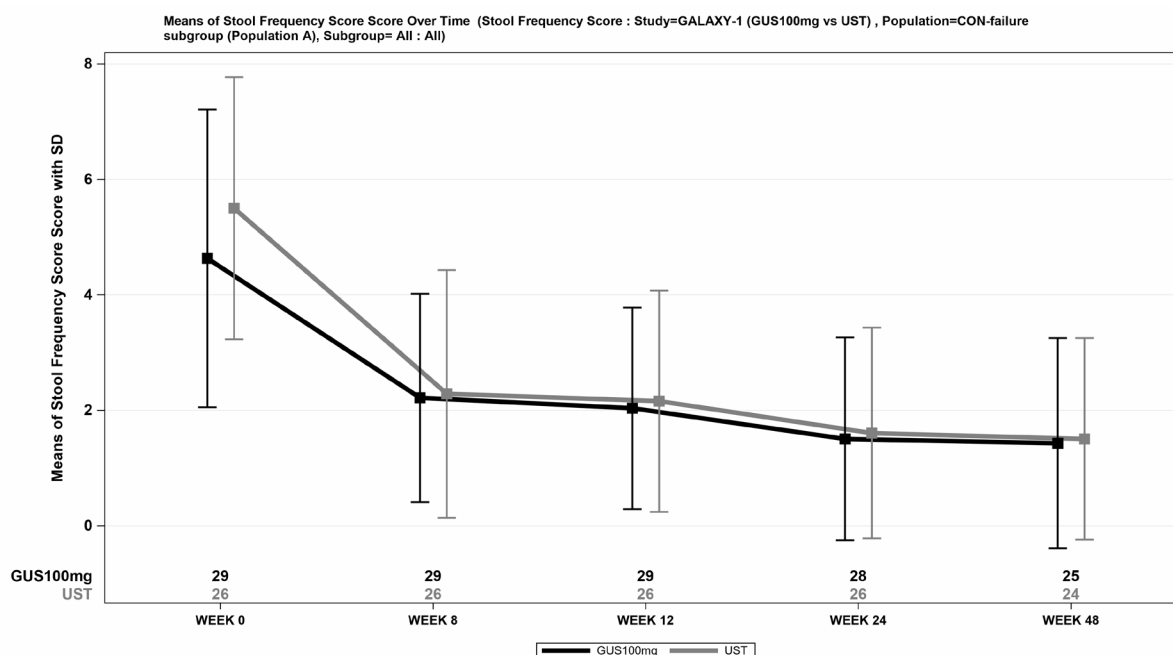
Quelle: (10)

Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-63: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	4,631	2,581	26	5,500	2,269
Woche 8	29	2,217	1,808	26	2,286	2,141
Woche 12	29	2,037	1,745	26	2,156	1,915
Woche 24	28	1,505	1,752	26	1,604	1,822
Woche 48	25	1,430	1,817	24	1,504	1,746

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

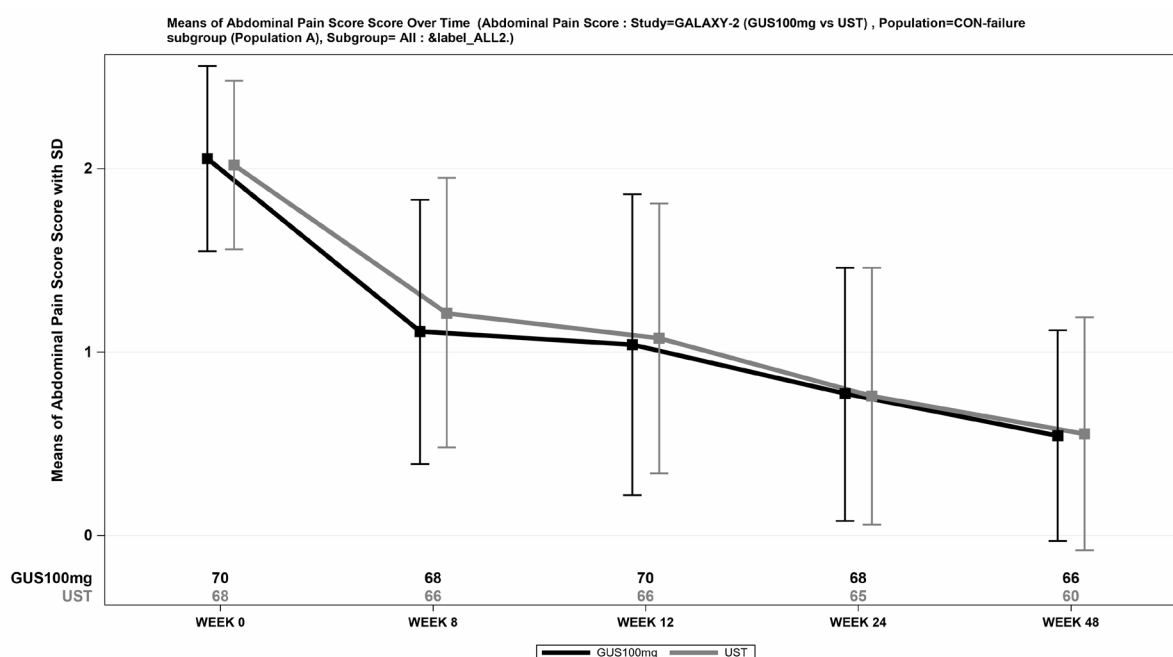
Quelle: (10)

Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-64: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	2,055	0,510	68	2,019	0,459
Woche 8	68	1,113	0,719	66	1,212	0,736
Woche 12	70	1,040	0,816	66	1,076	0,737
Woche 24	68	0,773	0,691	65	0,760	0,702
Woche 48	66	0,544	0,576	60	0,555	0,633

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

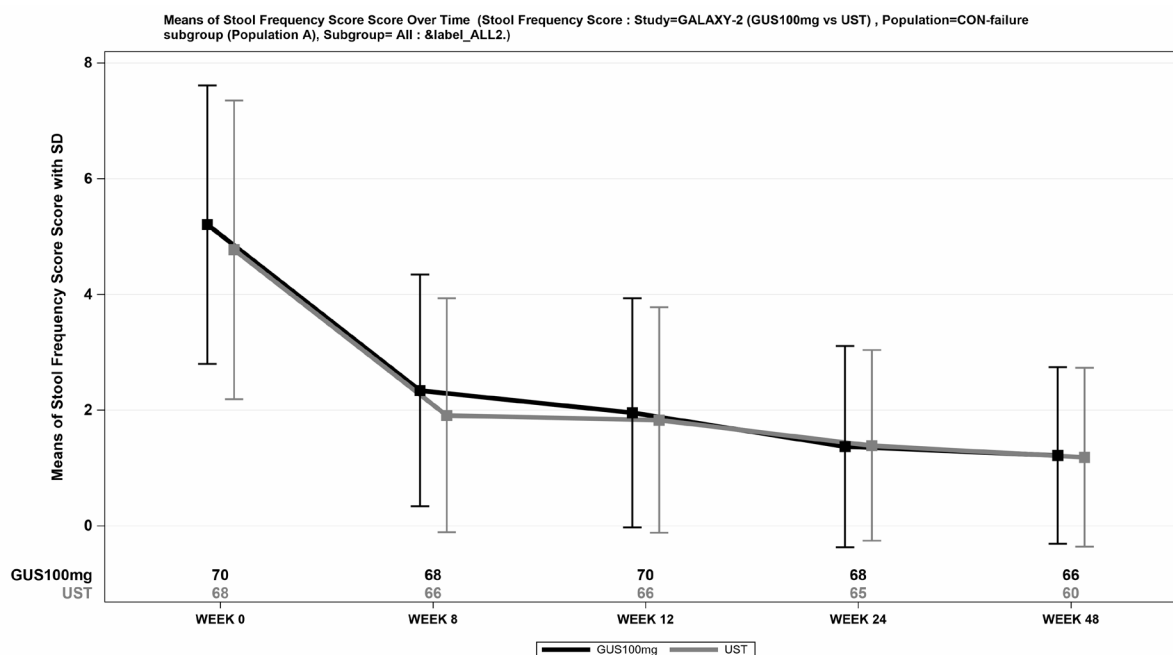
Quelle: (10)

Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-65: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	5,207	2,406	68	4,771	2,577
Woche 8	68	2,338	1,997	66	1,909	2,022
Woche 12	70	1,954	1,980	66	1,828	1,951
Woche 24	68	1,370	1,739	65	1,387	1,652
Woche 48	66	1,213	1,523	60	1,181	1,544

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

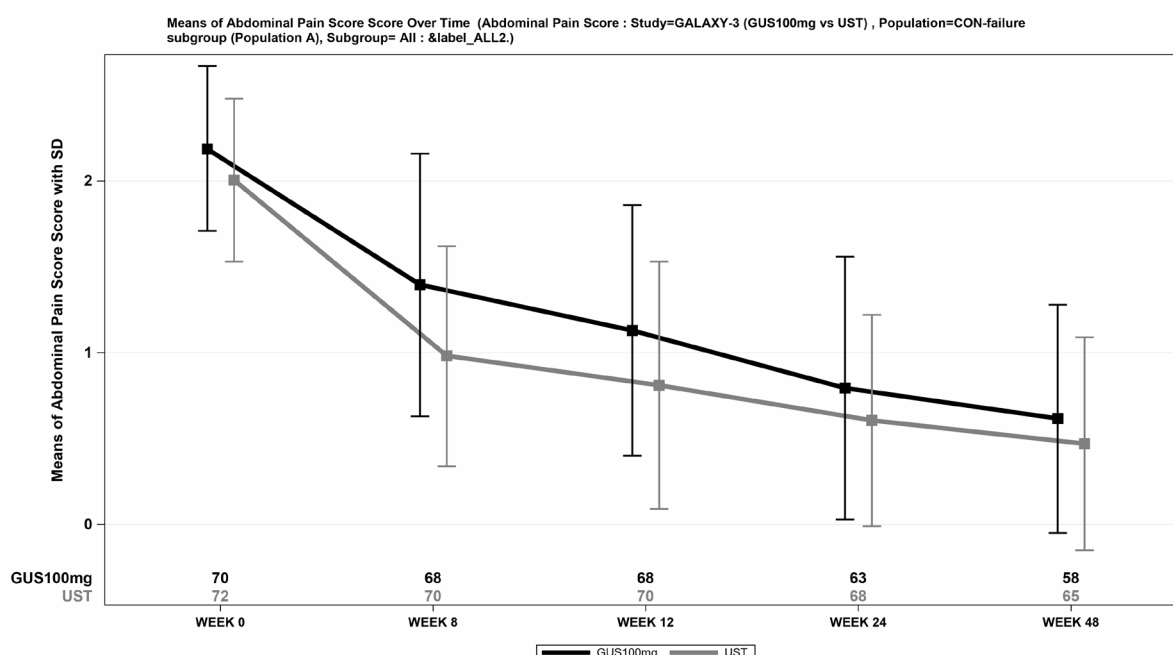
Quelle: (10)

Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-66: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	2,187	0,478	72	2,005	0,474
Woche 8	68	1,397	0,762	70	0,982	0,638
Woche 12	68	1,130	0,733	70	0,810	0,717
Woche 24	63	0,794	0,768	68	0,607	0,613
Woche 48	58	0,617	0,665	65	0,471	0,616

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

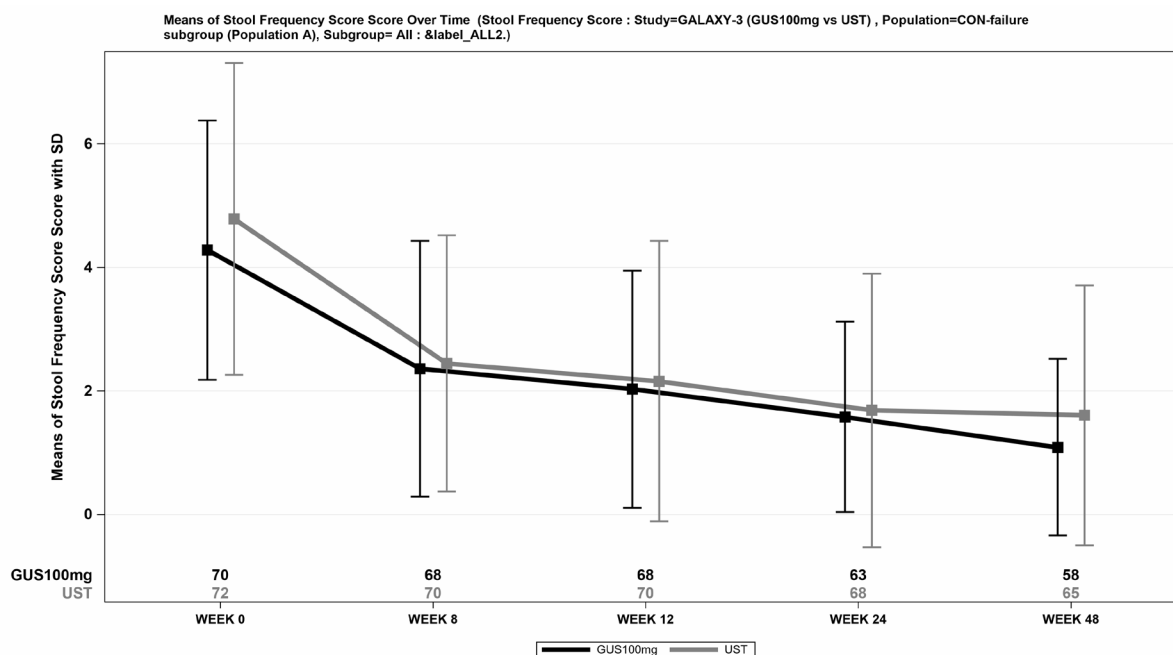
Quelle: (10)

Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-67: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	4,281	2,104	72	4,784	2,521
Woche 8	68	2,361	2,069	70	2,445	2,071
Woche 12	68	2,029	1,921	70	2,156	2,270
Woche 24	63	1,578	1,537	68	1,687	2,213
Woche 48	58	1,086	1,430	65	1,606	2,107

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

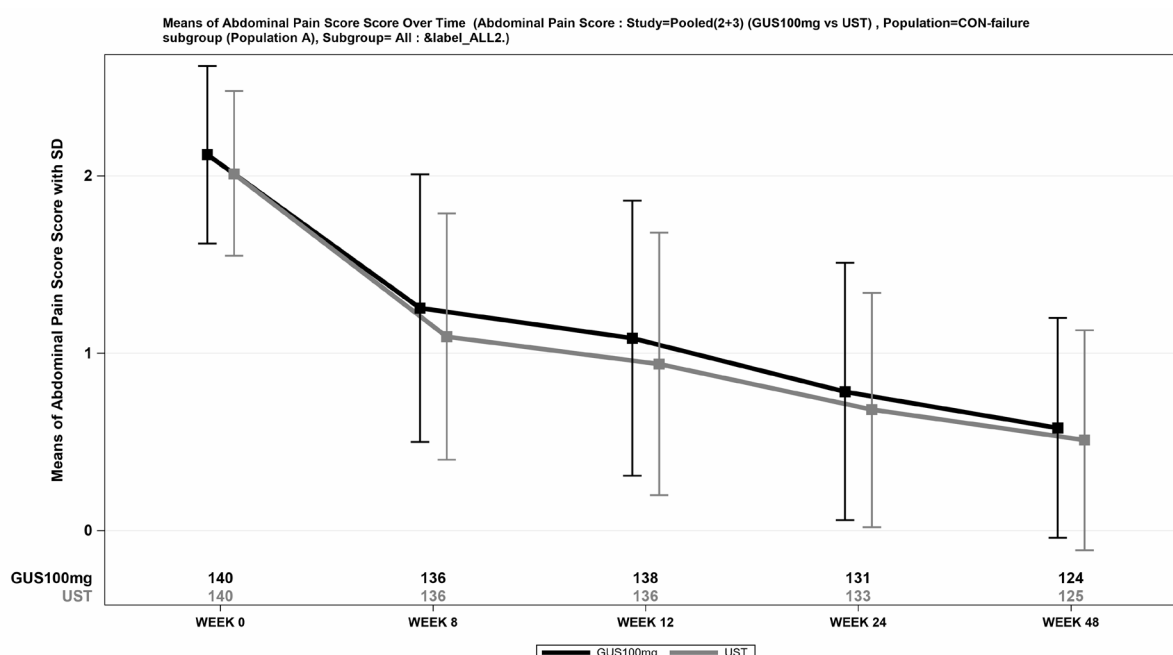
Quelle: (10)

Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-68: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	140	2,121	0,497	140	2,012	0,465
Woche 8	136	1,255	0,752	136	1,093	0,695
Woche 12	138	1,084	0,774	136	0,939	0,736
Woche 24	131	0,783	0,726	133	0,682	0,660
Woche 48	124	0,579	0,618	125	0,511	0,623

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

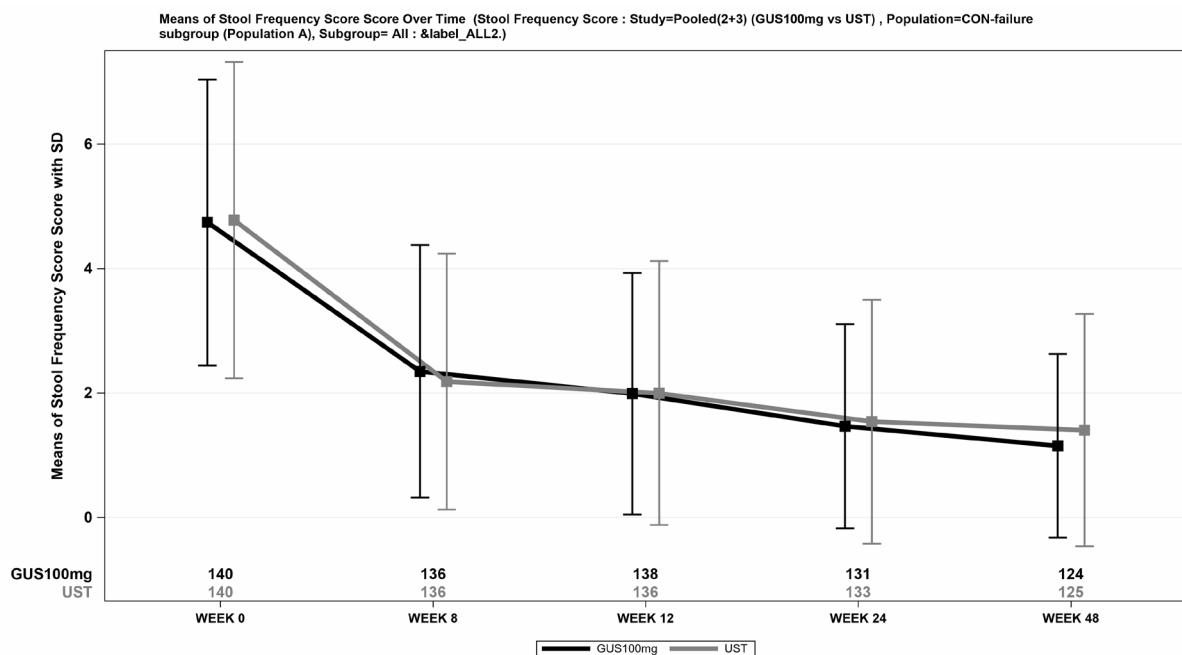
Quelle: (10)

Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Abdomineller Schmerz* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-69: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	140	4,744	2,299	140	4,778	2,539
Woche 8	136	2,350	2,026	136	2,185	2,057
Woche 12	138	1,991	1,944	136	1,996	2,120
Woche 24	131	1,470	1,642	133	1,540	1,958
Woche 48	124	1,154	1,476	125	1,402	1,863

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Stuhlfrequenz* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität – Anhaltende PRO-2 Remission und PRO-2 Remission (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz)

GALAXI 1

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Morbidität – *PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PRO-2 Remission					
GALAXI 1	18/29 (62,1%)	17/26 (65,4%)	0,85 [0,28; 2,60] p=0,7833	0,94 [0,64; 1,41] p=0,7802	-3,60% [-28,80%; 21,60%] p=0,7799
Abdomineller Schmerz Score ≤1					
GALAXI 1	21/29 (72,4%)	22/26 (84,6%)	0,47 [0,12; 1,81] p=0,2752	0,85 [0,65; 1,13] p=0,2685	-12,30% [-33,70%; 9,00%] p=0,2581
Stuhlfrequenz Score ≤3					
GALAXI 1	20/29 (69,0%)	19/26 (73,1%)	0,80 [0,25; 2,62] p=0,7220	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7180	-4,40% [-28,10%; 19,30%] p=0,7173
Anhaltende PRO-2 Remission					
GALAXI 1	14/29 (48,3%)	12/26 (46,2%)	1,08 [0,37; 3,16] p=0,8950	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8934	1,80% [-24,20%; 27,80%] p=0,8935
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen:CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (62,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (65,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Abdomineller Schmerz Score ≤1* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (72,4%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (84,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stuhlfrequenz Score* ≤ 3 im Behandlungsarm 20 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (73,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (48,3%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (46,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Morbidität – *PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PRO-2 Remission					
GALAXI 2	49/70 (70,0%)	48/68 (70,6%)	1,01 [0,49; 2,08] p=0,9847	1,00 [0,81; 1,25] p=0,9847	0,20% [-15,20%; 15,50%] p=0,9847
GALAXI 3	44/70 (62,9%)	45/72 (62,5%)	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9944	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9943	0,10% [-16,20%; 16,30%] p=0,9944
Gepoolt G2/G3	93/140 (66,4%)	93/140 (66,4%)	1,00 [0,61; 1,65] p=0,9831	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9830	0,10% [-11,00%; 11,20%] p=0,9831
Abdomineller Schmerz Score ≤ 1					
GALAXI 2	54/70 (77,1%)	52/68 (76,5%)	1,08 [0,49; 2,37] p=0,8502	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8492	1,40% [-12,80%; 15,50%] p=0,8502
GALAXI 3	48/70 (68,6%)	55/72 (76,4%)	0,68 [0,33; 1,41] p=0,3004	0,90 [0,73; 1,10] p=0,3055	-7,90% [-22,90%; 7,10%] p=0,3019
Gepoolt G2/G3	102/140 (72,9%)	107/140 (76,4%)	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5209	0,96 [0,83; 1,10] p=0,5195	-3,30% [-13,50%; 6,80%] p=0,5201
Stuhlfrequenz Score ≤ 3					
GALAXI 2	58/70 (82,9%)	54/68 (79,4%)	1,27 [0,55; 2,92] p=0,5749	1,05 [0,89; 1,24] p=0,5790	3,80% [-9,60%; 17,20%] p=0,5774
GALAXI 3	51/70 (72,9%)	52/72 (72,2%)	1,03 [0,50; 2,11] p=0,9401	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9400	0,60% [-14,50%; 15,70%] p=0,9407

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	109/140 (77,9%)	106/140 (75,7%)	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6682	1,03 [0,90; 1,17] p=0,6655	2,20% [-7,80%; 12,20%] p=0,6672
Anhaltende PRO-2 Remission					
GALAXI 2	31/70 (44,3%)	33/68 (48,5%)	0,84 [0,42; 1,66] p=0,6141	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6089	-4,30% [-20,60%; 12,10%] p=0,6076
GALAXI 3	31/70 (44,3%)	31/72 (43,1%)	1,06 [0,55; 2,05] p=0,8619	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8625	1,40% [-15,00%; 17,90%] p=0,8631
Gepoolt G2/G3	62/140 (44,3%)	64/140 (45,7%)	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8394	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8387	-1,20% [-12,80%; 10,40%] p=0,8393
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (70,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (62,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 93 Ereignisse (66,4%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (66,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (77,1%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (76,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (68,6%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* im Behandlungsarm 102 Ereignisse (72,9%) und im Kontrollarm 107 Ereignisse (76,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (82,9%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (79,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (72,9%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (72,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

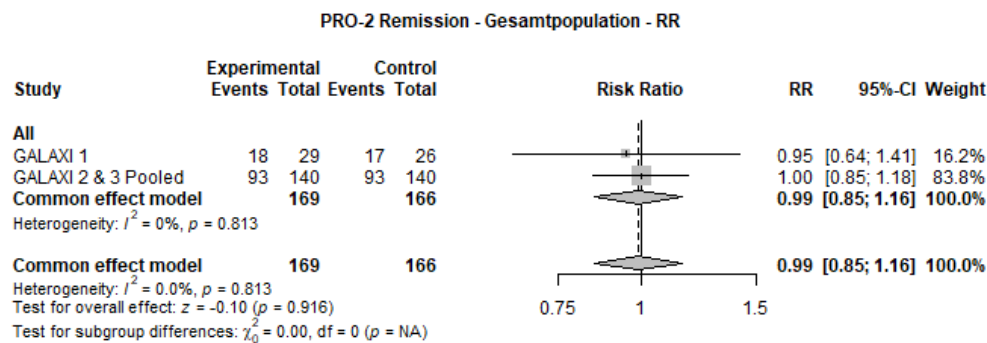
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (77,9%) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (75,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (44,3%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (45,7%). 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.

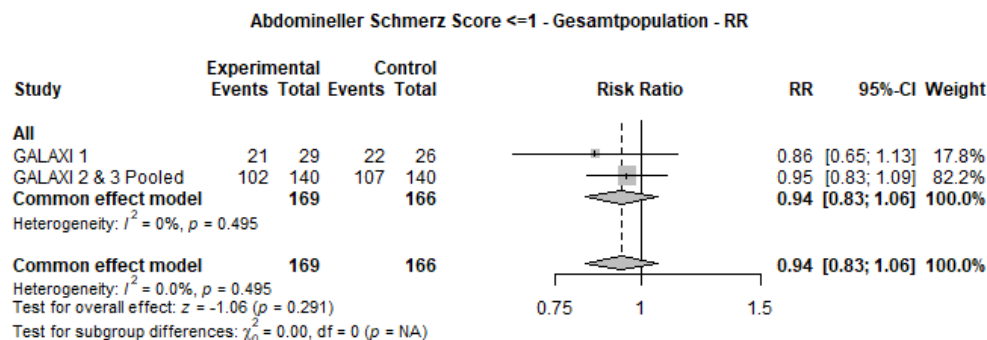


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt *PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *PRO-2 Remission* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,813$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-19 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,99 [0,85; 1,16] ($p=0,916$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

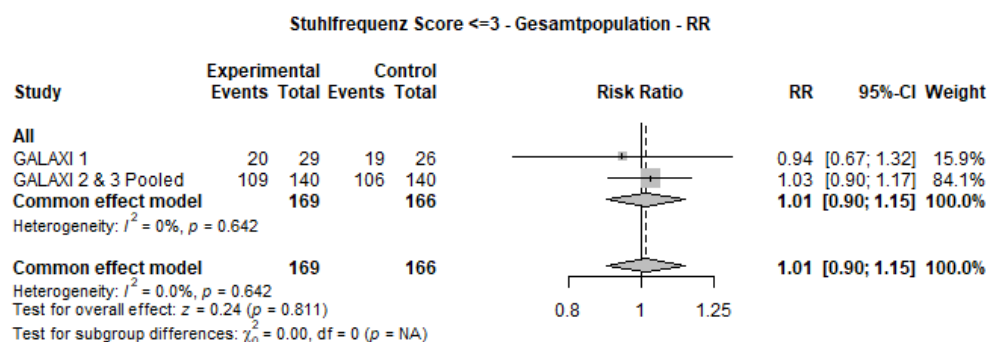


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,495$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-20 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,94 [0,83; 1,06] ($p=0,291$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

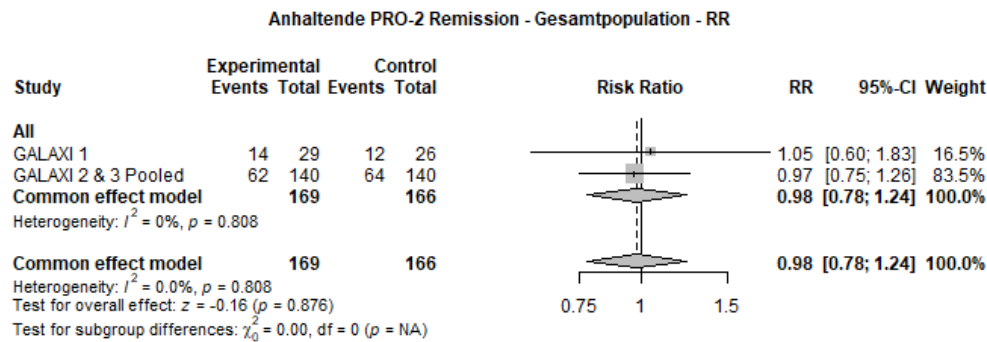


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,642$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-21 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,01 [0,90; 1,15] ($p=0,811$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt *Anhaltende PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Anhaltende PRO-2 Remission* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,808$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-22 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,98 [0,78; 1,24] ($p=0,876$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität – Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission und Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)

GALAXI 1

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Morbidität – *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission					
GALAXI 1	15/29 (51,7%)	17/26 (65,4%)	0,58 [0,20; 1,69] p=0,2917	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	-13,80% [-40,50%; 12,80%] p=0,3091
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)					
GALAXI 1	15/29 (51,7%)	17/26 (65,4%)	0,58 [0,20; 1,69] p=0,2917	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	-13,80% [-40,50%; 12,80%] p=0,3091
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder >300) und Kortikosteroide 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (51,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (65,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (51,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (65,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Morbidität – *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission					
GALAXI 2	47/70 (67,1%)	47/68 (69,1%)	0,94 [0,46; 1,91] p=0,8560	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8549	-1,50% [-17,10%; 14,20%] p=0,8549
GALAXI 3	41/70 (58,6%)	44/72 (61,1%)	0,89 [0,45; 1,74] p=0,7291	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7262	-2,90% [-19,10%; 13,30%] p=0,7276
Gepoolt G2/G3	88/140 (62,9%)	91/140 (65,0%)	0,91 [0,56; 1,49] p=0,7145	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7122	-2,10% [-13,40%; 9,10%] p=0,7130
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)					
GALAXI 2	47/70 (67,1%)	46/68 (67,6%)	1,00 [0,49; 2,06] p=0,9919	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9918	0,10% [-15,50%; 15,70%] p=0,9918
GALAXI 3	41/70 (58,6%)	44/72 (61,1%)	0,89 [0,45; 1,74] p=0,7291	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7262	-2,90% [-19,10%; 13,30%] p=0,7276
Gepoolt G2/G3	88/140 (62,9%)	90/140 (64,3%)	0,94 [0,58; 1,54] p=0,8149	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8133	-1,40% [-12,60%; 9,90%] p=0,8138
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12) und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (67,1%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (69,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (58,6%) 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.

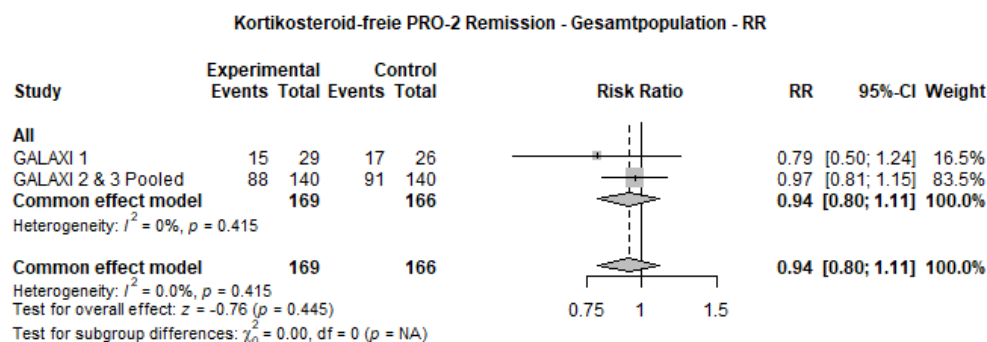
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (65,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (67,1%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (67,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (58,6%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (64,3%). 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.

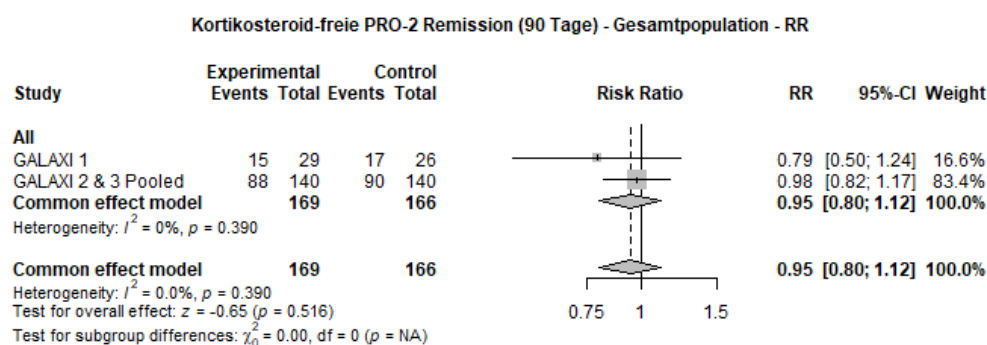


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,415$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-23 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,94 [0,80; 1,11] ($p=0,445$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,390$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-24 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,95 [0,80; 1,12] ($p=0,516$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität - PROMIS-29 Symptomskalen

Tabelle 4-74: Operationalisierung von PROMIS-29

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die vier Items aus jeder der sieben 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 (79) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für die Berechnung der 15 %-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 und wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (79). 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 des PAS. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (<i>physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung</i>): Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. <i>PROMIS-29 Schmerzintensität NRS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 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.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 2	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die vier Items aus jeder der sieben 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. Zusätzlich haben Hays et al. (78) 2 Summenscores, den Physischen Summenscore (PCS) und den Mentalen Summenscore (MCS), die sich aus den Einzelergebnissen der PROMIS-29 v2.0 Domänen und der NRS zur Schmerzintensität ableiten, entwickelt. Im PCS liegt dabei eine stärkere Gewichtung auf Schmerz, körperlicher Funktion und der Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten und im MCS auf Depressivität und Angst. 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 (79) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für die Berechnung der 15 %-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 und wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (79). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens, insbesondere zur Herleitung der Schwellenwerte für PCS und MCS siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (<i>physische Funktion, Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörung</i>): Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • PROMIS-29 Schmerzintensität NRS: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. 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. Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten für die Skalen des 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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde.

Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial der Skalen des *PROMIS-29*, einschließlich der *Schmerzintensität NRS* in der Studie GALAXI 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 Teilpopulation A aus dem PAS. 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 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PROMIS-29* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial der Skalen des *PROMIS-29*, einschließlich der *Schmerzintensität-NRS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen aller PROMIS-Fragebögen in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-77 (GALAXI 2), Tabelle 4-78 (GALAXI 3) und Tabelle 4-79 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 82% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

*GALAXI 1*Tabelle 4-76: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quellen: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	60 (100,0%)	70	67 (95,7%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quellen: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-78: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 8	69	65 (94,2%)	71	69 (97,2%)	70	65 (92,9%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	67 (97,1%)	70	63 (90,0%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	64 (98,5%)	70	58 (82,9%)	72	64 (88,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quellen: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS-29* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	139 (99,3%)	140	138 (98,6%)	140	139 (99,3%)	140	138 (98,6%)
Woche 8	139	130 (93,5%)	138	132 (95,7%)	140	130 (92,9%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	126 (100,0%)	125	124 (99,2%)	140	126 (90,0%)	140	124 (88,6%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse								
Quellen: (10)								

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.

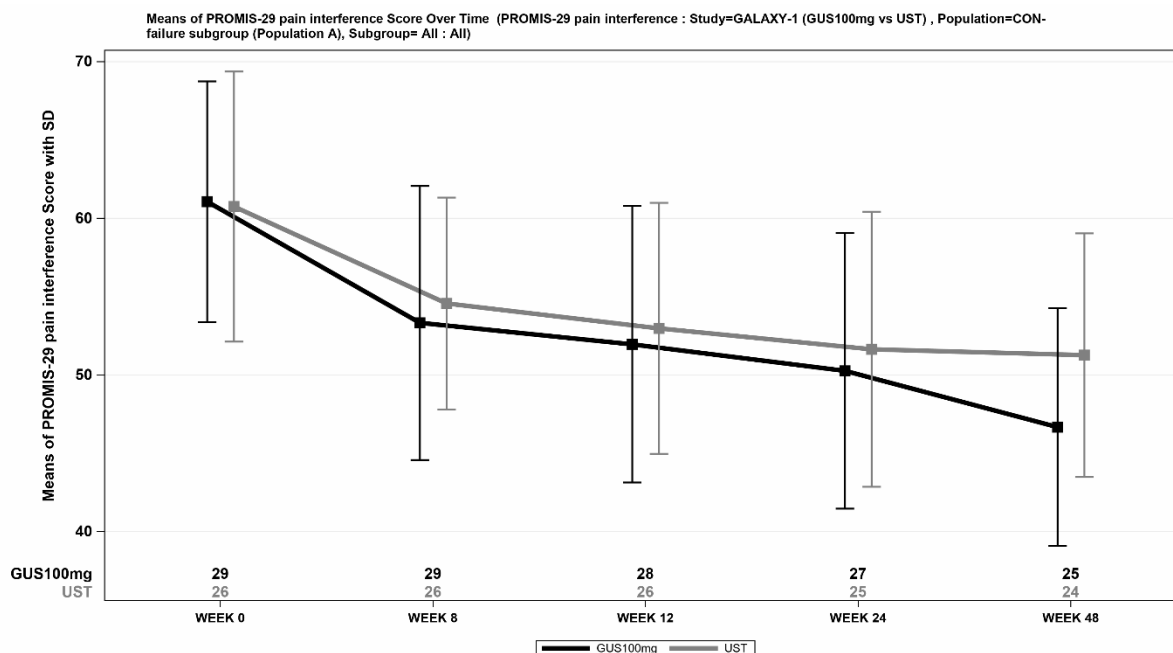
Verlaufswerte – PROMIS-29 Symptomskalen

Im Folgenden werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *PROMIS-29 Symptomskalen* für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 und die gepoolten Analysen dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-80: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	61,059	7,687	26	60,758	8,614
Woche 8	29	53,321	8,741	26	54,558	6,761
Woche 12	28	51,957	8,830	26	52,973	8,015
Woche 24	27	50,270	8,802	25	51,644	8,770
Woche 48	25	46,680	7,594	24	51,271	7,772
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quellen: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

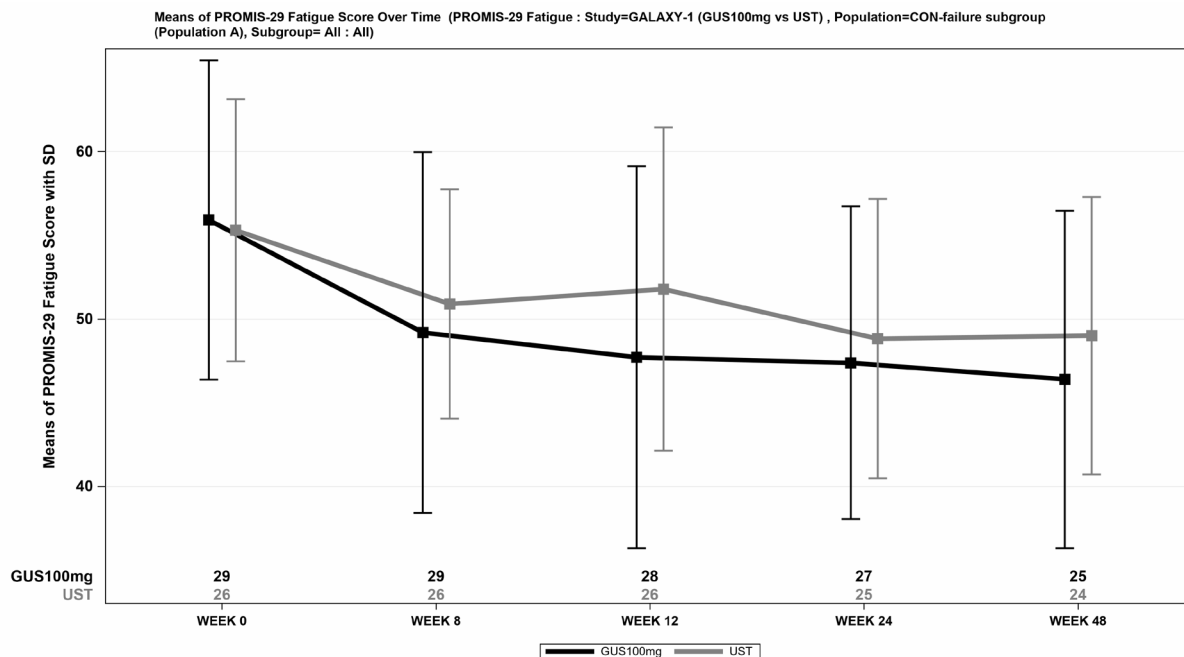
Abbildung 4-25: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-81: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	55,917	9,528	26	55,308	7,83
Woche 8	29	49,193	10,773	26	50,896	6,843
Woche 12	28	47,718	11,412	26	51,792	9,657
Woche 24	27	47,389	9,337	25	48,836	8,341
Woche 48	25	46,396	10,082	24	49,004	8,284

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

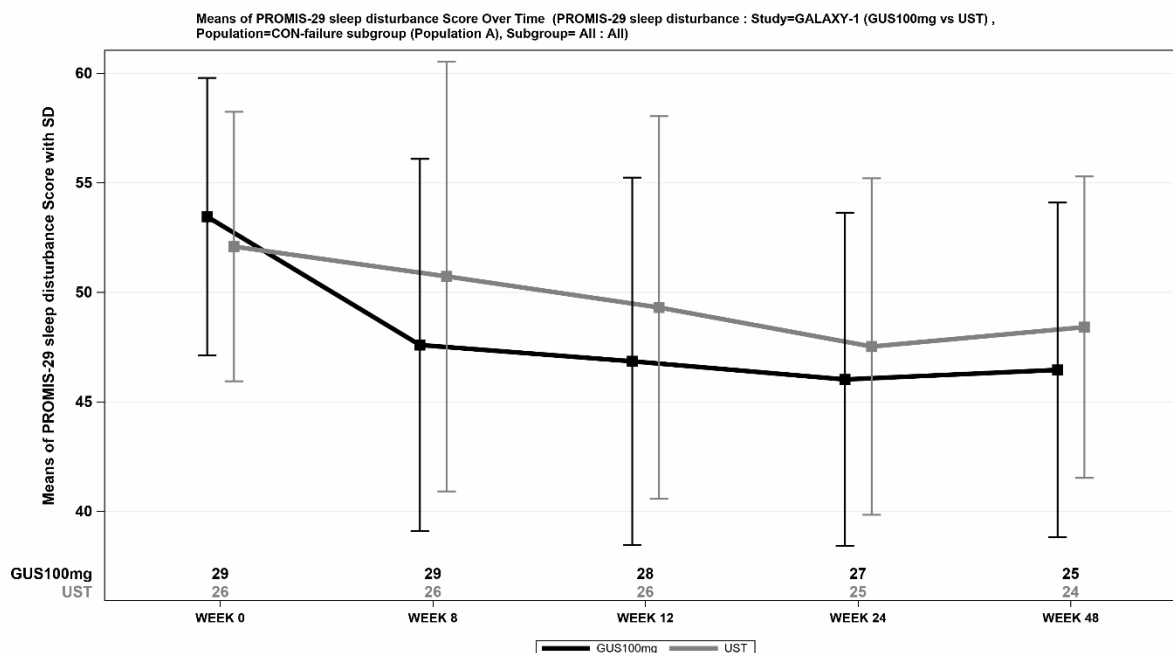
Abbildung 4-26: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-82: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	53,455	6,340	26	52,100	6,153
Woche 8	29	47,600	8,501	26	50,731	9,808
Woche 12	28	46,861	8,390	26	49,319	8,736
Woche 24	27	46,037	7,611	25	47,532	7,685
Woche 48	25	46,464	7,639	24	48,421	6,881

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

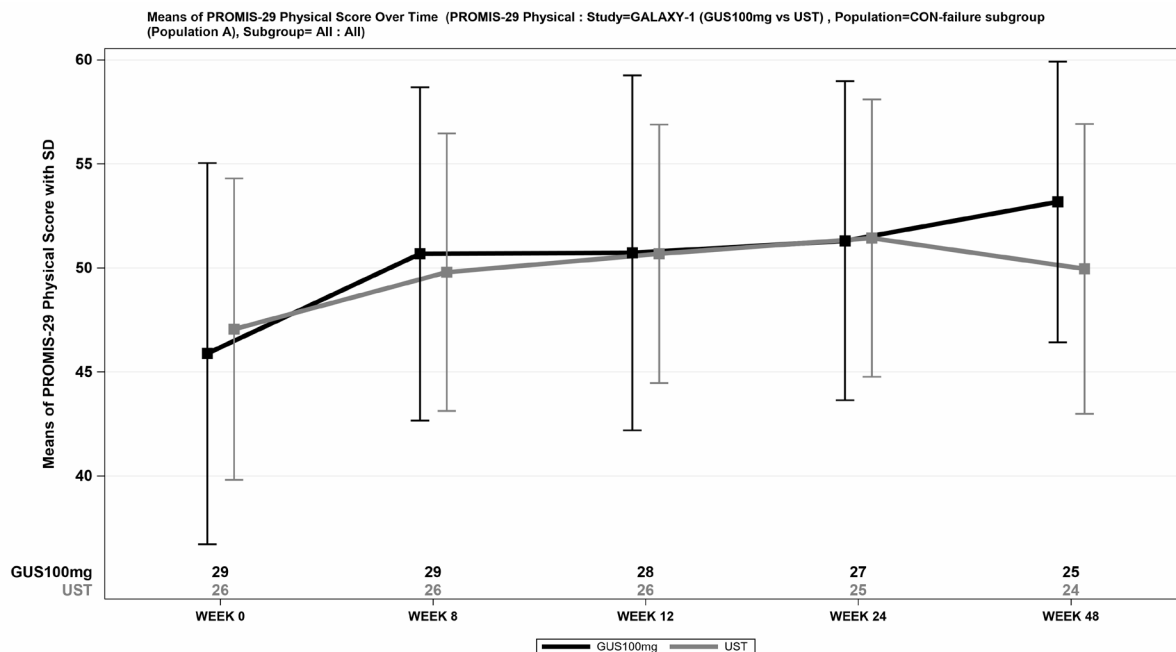
Abbildung 4-27: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-83: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	45,886	9,164	26	47,062	7,241
Woche 8	29	50,676	8,005	26	49,788	6,673
Woche 12	28	50,729	8,528	26	50,685	6,214
Woche 24	27	51,307	7,671	25	51,444	6,669
Woche 48	25	53,176	6,755	24	49,963	6,965

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

Quelle: (10)



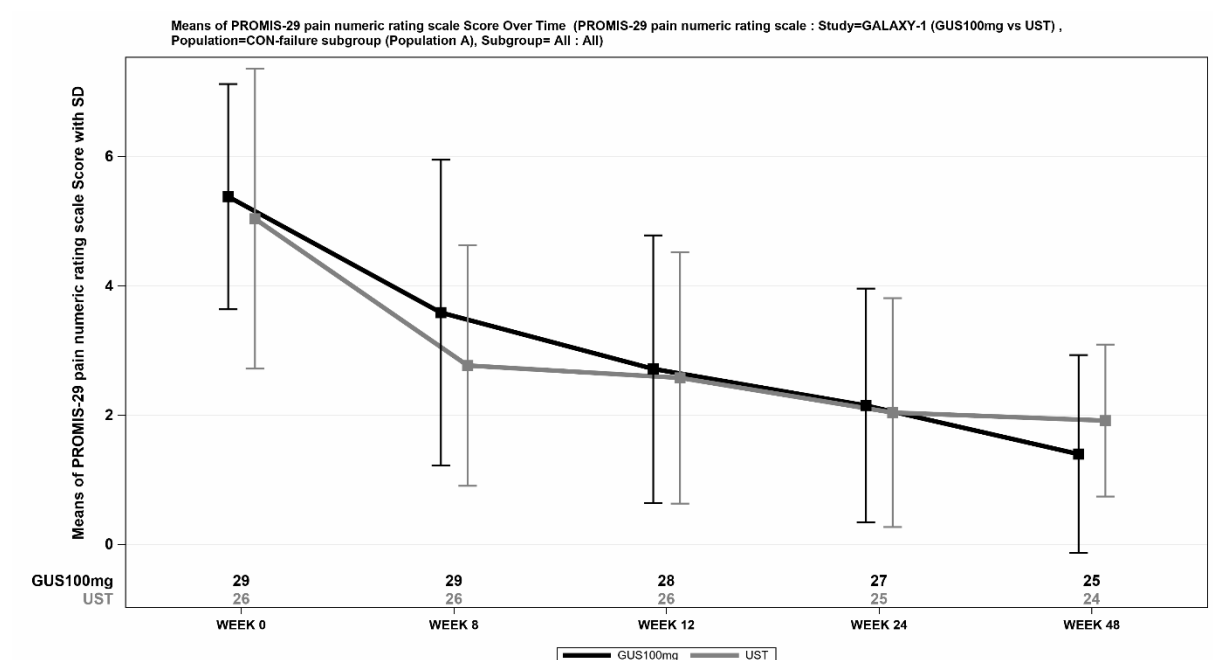
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-28: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-84: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	5,379	1,741	26	5,038	2,323
Woche 8	29	3,586	2,368	26	2,769	1,861
Woche 12	28	2,714	2,070	26	2,577	1,943
Woche 24	27	2,148	1,812	25	2,040	1,767
Woche 48	25	1,400	1,528	24	1,917	1,176
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



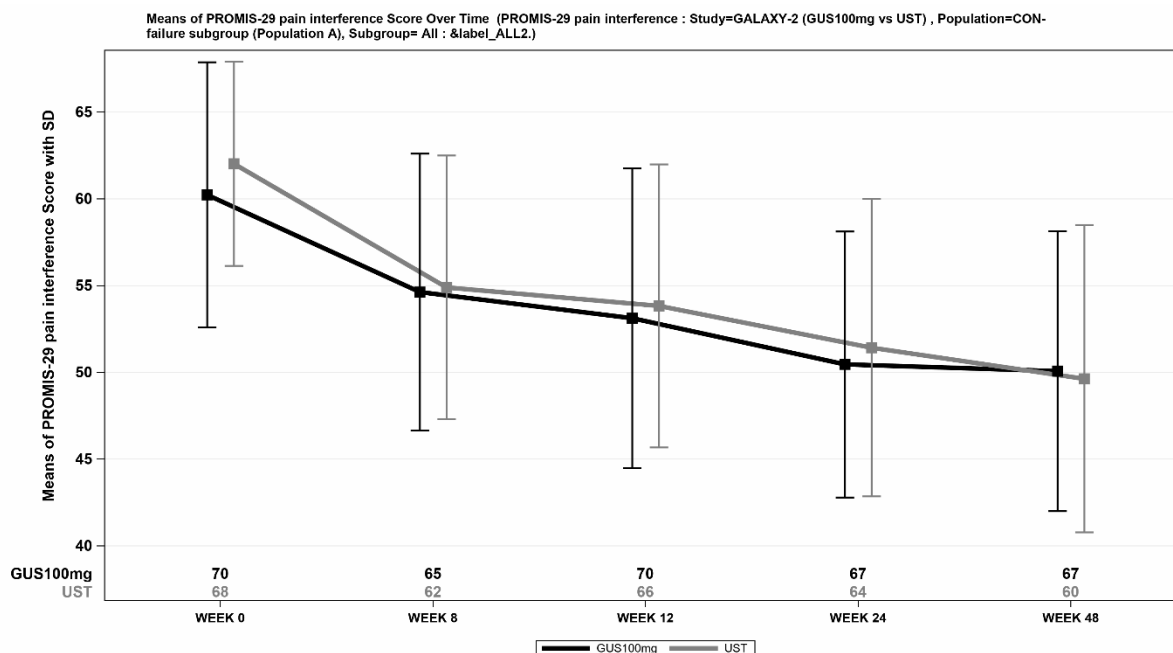
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-29: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-85: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	60,240	7,643	68	62,026	5,887
Woche 8	65	54,631	7,968	62	54,902	7,594
Woche 12	70	53,116	8,638	66	53,829	8,148
Woche 24	67	50,461	7,667	64	51,430	8,570
Woche 48	67	50,075	8,062	60	49,638	8,863
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

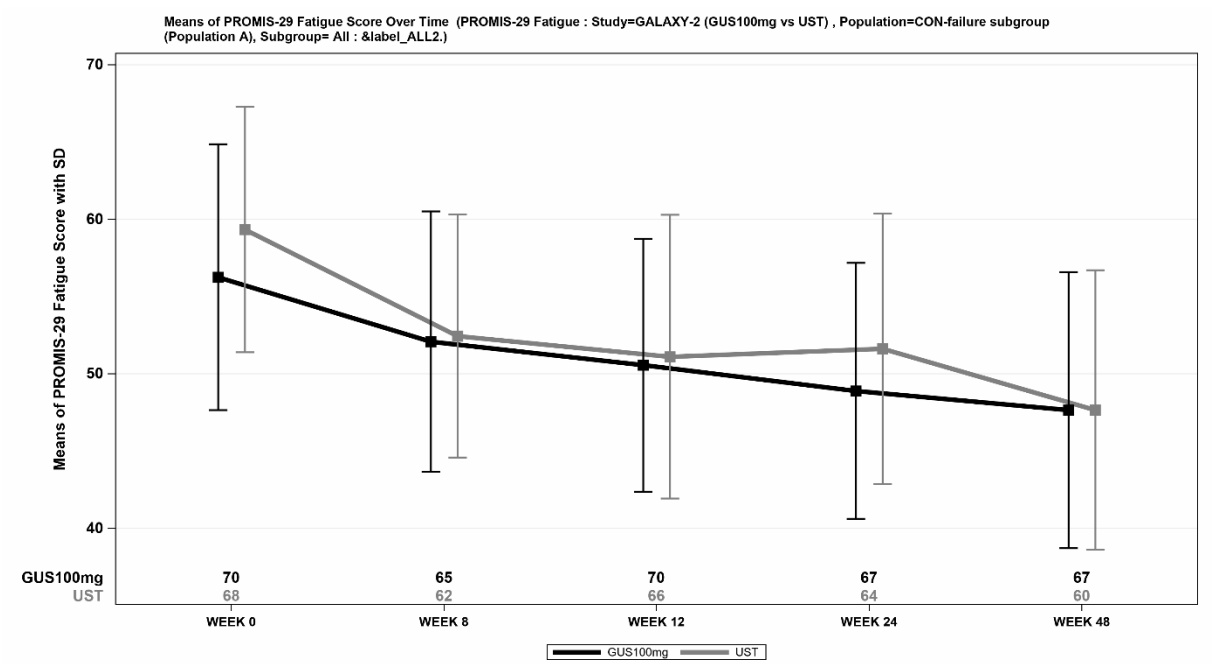
Abbildung 4-30: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-86: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	56,247	8,605	68	59,341	7,940
Woche 8	65	52,082	8,426	62	52,442	7,858
Woche 12	70	50,553	8,187	66	51,103	9,185
Woche 24	67	48,890	8,290	64	51,617	8,752
Woche 48	67	47,651	8,934	60	47,653	9,045

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

Quelle: (10)



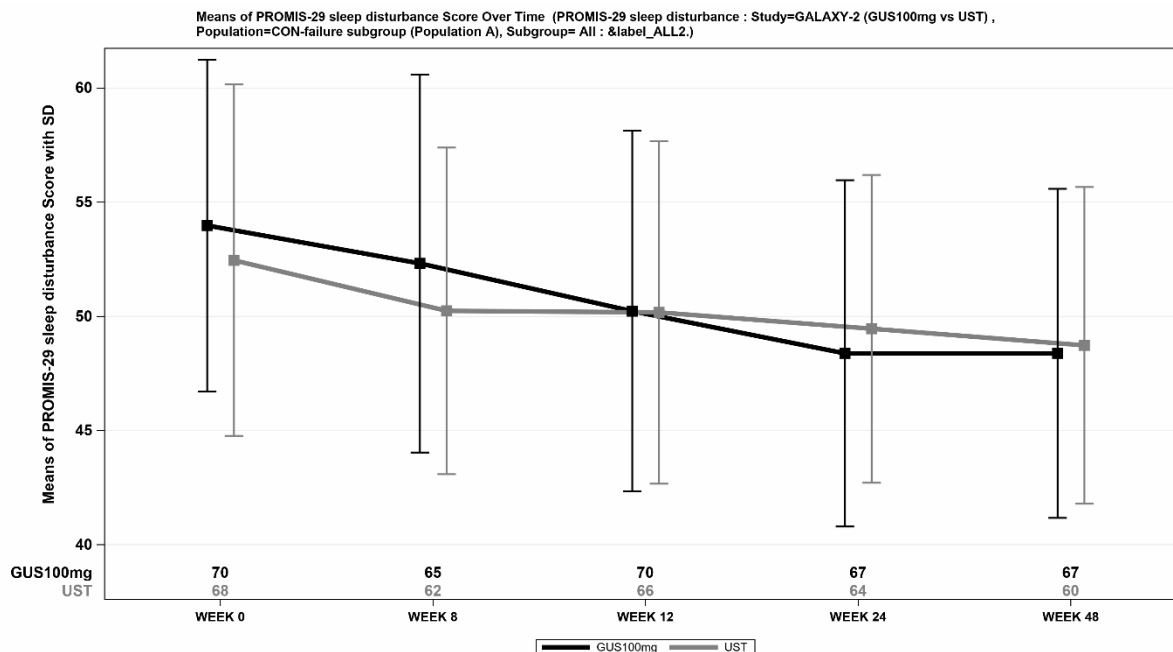
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-31: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-87: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	53,976	7,267	68	52,459	7,697
Woche 8	65	52,315	8,274	62	50,245	7,154
Woche 12	70	50,231	7,898	66	50,180	7,504
Woche 24	67	48,385	7,582	64	49,458	6,738
Woche 48	67	48,385	7,201	60	48,735	6,935
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



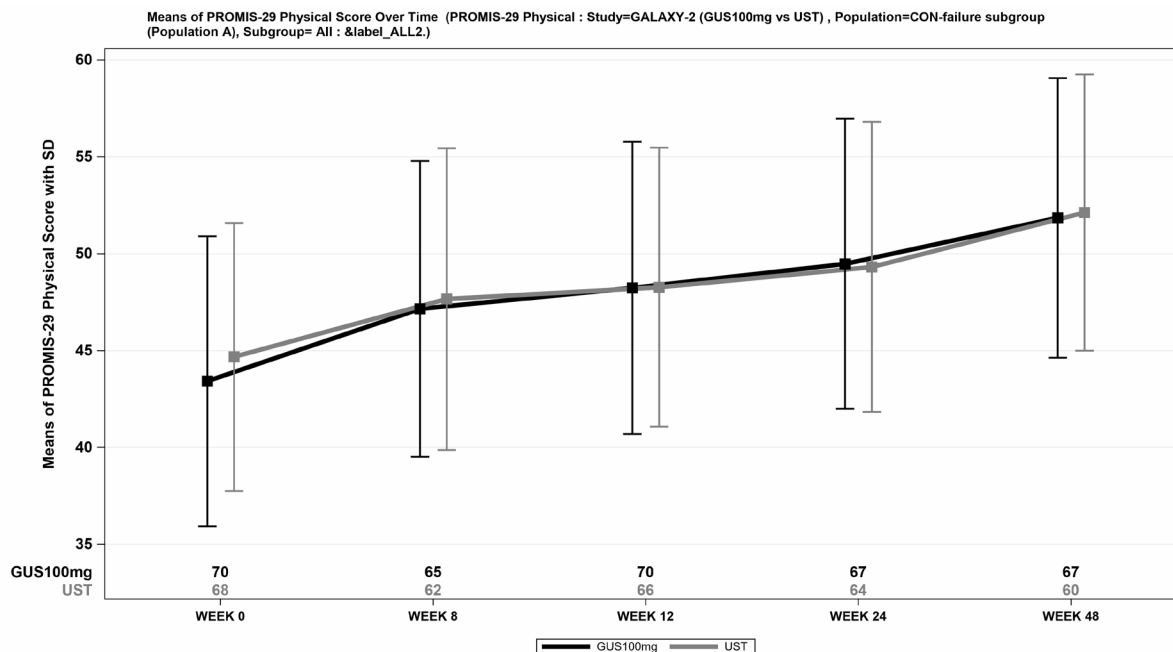
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-32: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-88: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	43,414	7,482	68	44,668	6,922
Woche 8	65	47,152	7,640	62	47,658	7,784
Woche 12	70	48,231	7,537	66	48,270	7,197
Woche 24	67	49,473	7,482	64	49,319	7,491
Woche 48	67	51,846	7,212	60	52,125	7,134
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



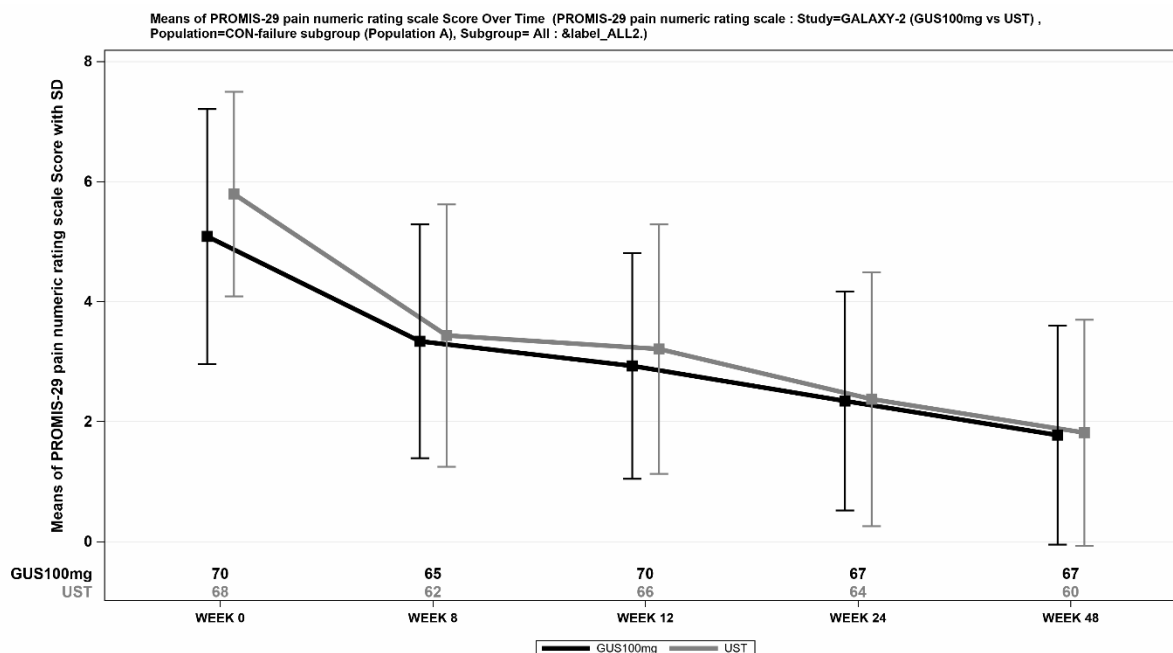
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-33: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-89: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	5,086	2,125	68	5,794	1,707
Woche 8	65	3,338	1,947	62	3,435	2,185
Woche 12	70	2,929	1,883	66	3,212	2,079
Woche 24	67	2,343	1,822	64	2,375	2,112
Woche 48	67	1,776	1,824	60	1,817	1,882
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-34: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (GALAXI 2)

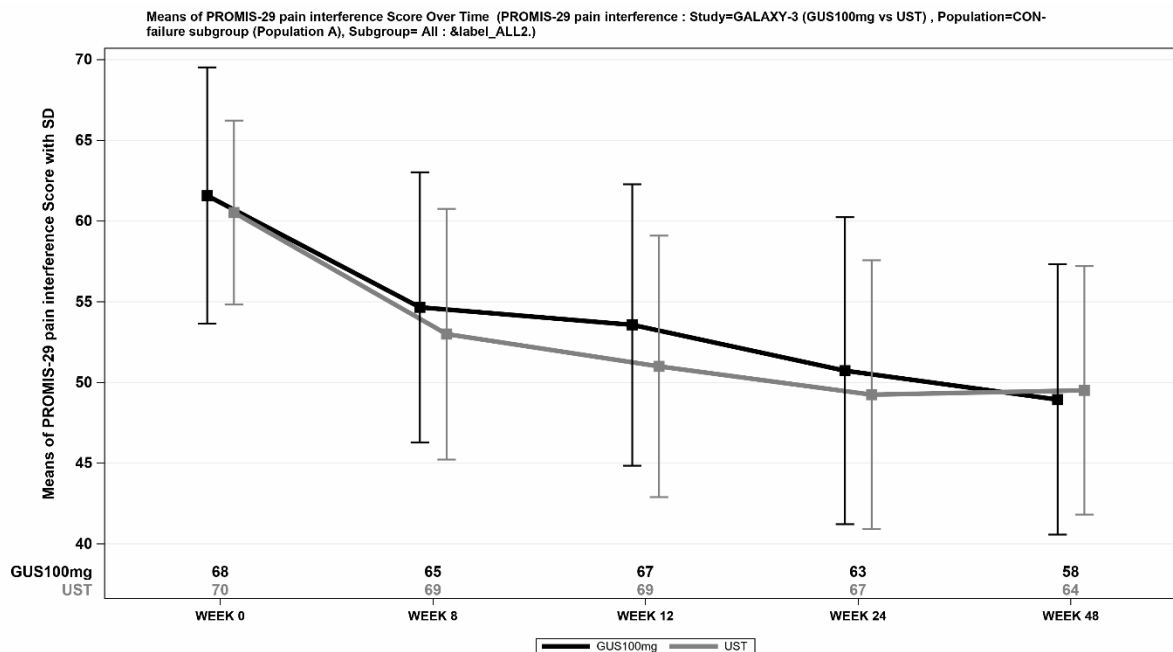
GALAXI 3

Tabelle 4-90: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	61,581	7,939	70	60,529	5,701
Woche 8	65	54,660	8,365	69	52,991	7,769
Woche 12	67	53,564	8,712	69	50,996	8,096
Woche 24	63	50,741	9,508	67	49,245	8,336
Woche 48	58	48,948	8,374	64	49,509	7,699

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

Quelle: (10)



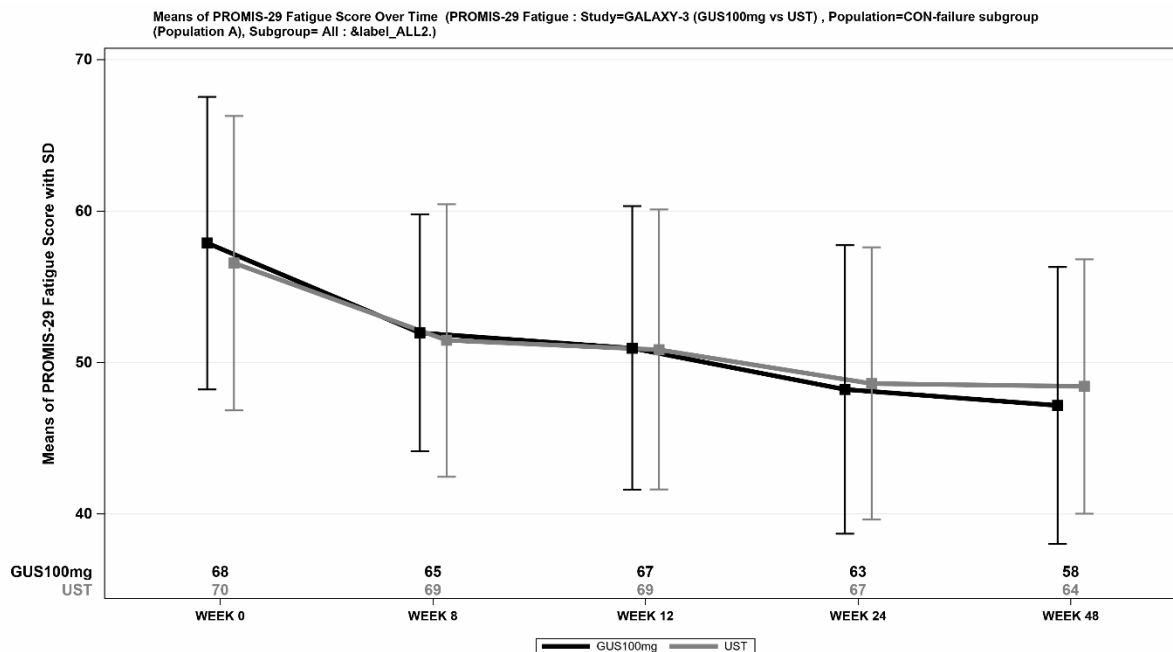
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-35: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-91: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	57,882	9,656	70	56,570	9,723
Woche 8	65	51,962	7,821	69	51,462	9,001
Woche 12	67	50,954	9,365	69	50,852	9,245
Woche 24	63	48,217	9,527	67	48,615	8,983
Woche 48	58	47,166	9,142	64	48,416	8,397
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



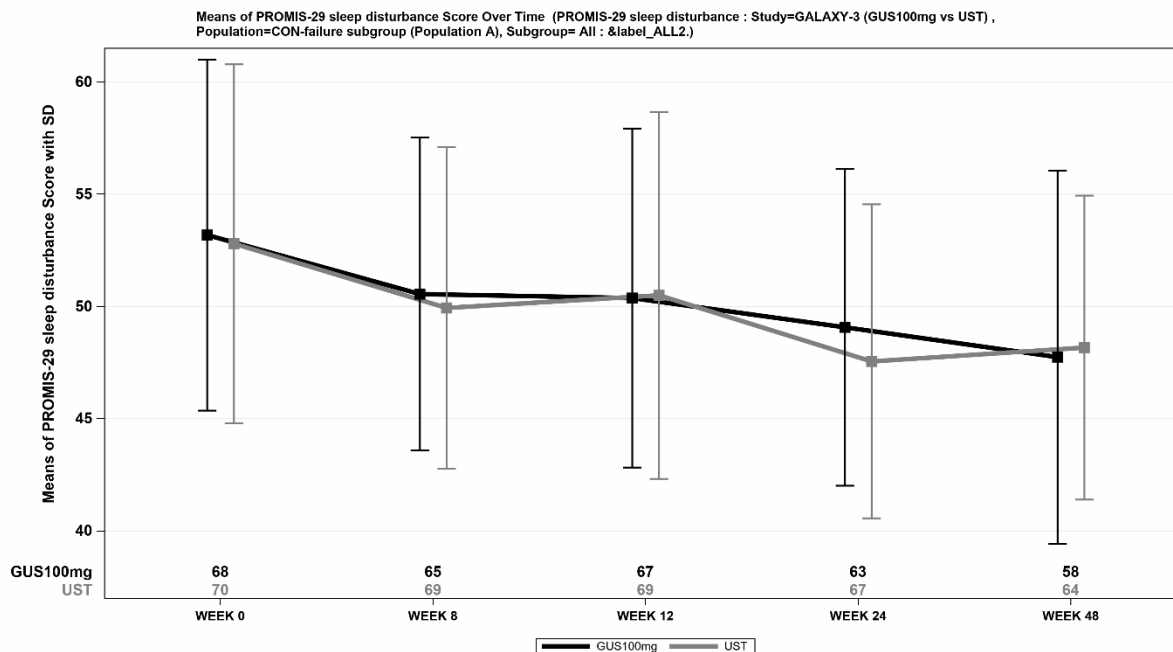
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-36: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-92: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	53,175	7,816	70	52,790	8,000
Woche 8	65	50,554	6,968	69	49,932	7,173
Woche 12	67	50,370	7,549	69	50,491	8,168
Woche 24	63	49,068	7,054	67	47,552	6,995
Woche 48	58	47,734	8,319	64	48,167	6,767
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



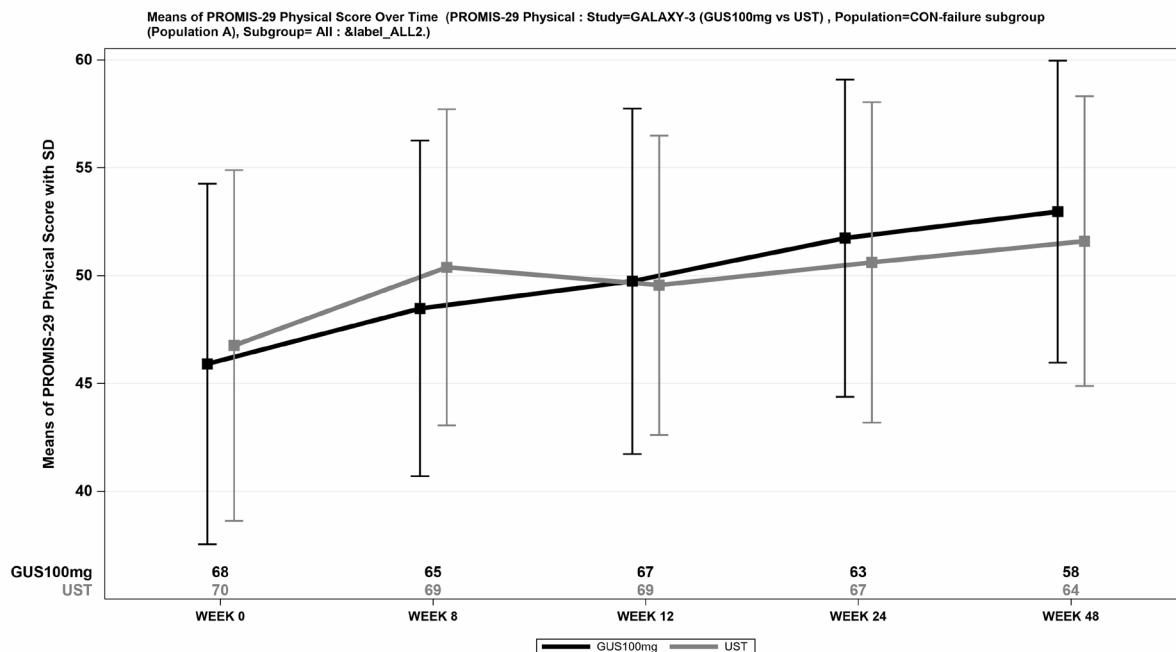
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-37: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-93: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	45,900	8,363	70	46,763	8,130
Woche 8	65	48,478	7,786	69	50,380	7,334
Woche 12	67	49,740	8,007	69	49,552	6,941
Woche 24	63	51,735	7,355	67	50,613	7,435
Woche 48	58	52,964	7,002	64	51,594	6,725
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



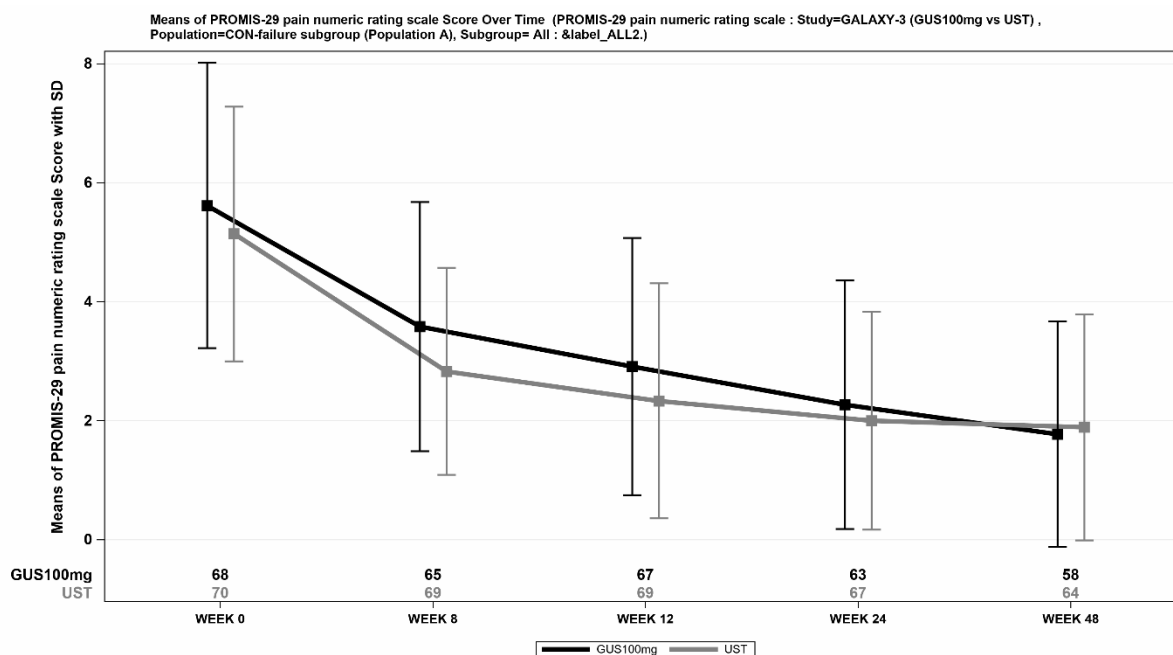
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-38: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-94: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	5,618	2,400	70	5,143	2,142
Woche 8	65	3,585	2,091	69	2,826	1,740
Woche 12	67	2,910	2,158	69	2,333	1,975
Woche 24	63	2,270	2,088	67	2,000	1,834
Woche 48	58	1,776	1,892	64	1,891	1,903
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

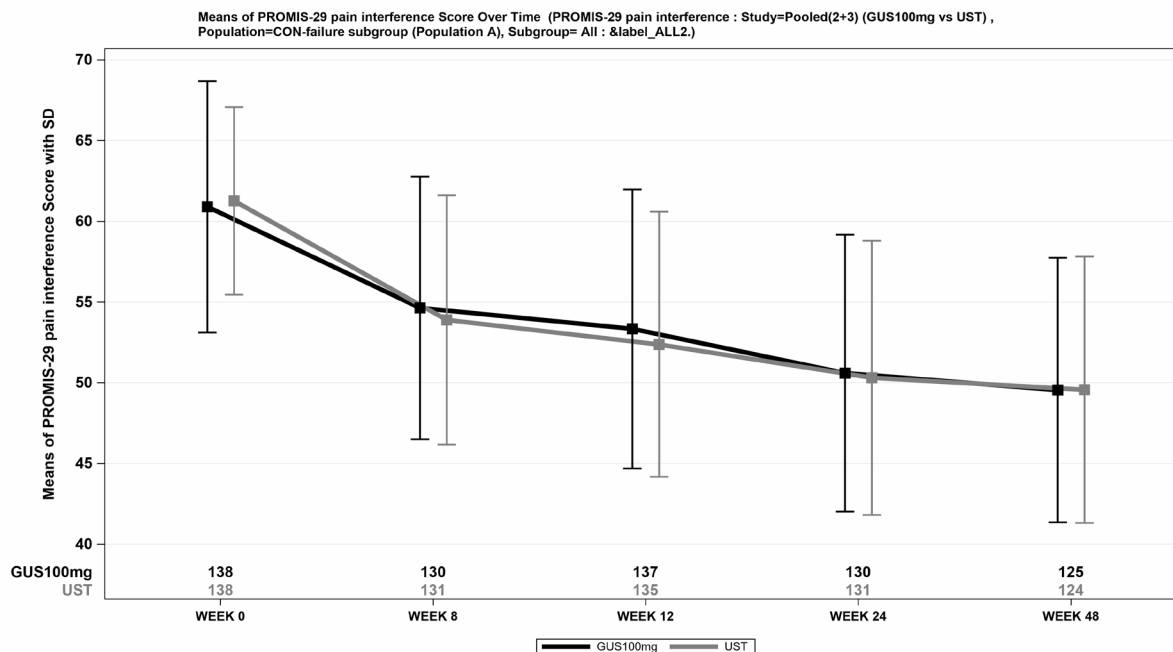
Quelle: (10)

Abbildung 4-39: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-95: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	60,901	7,791	138	61,267	5,821
Woche 8	130	54,645	8,137	131	53,895	7,717
Woche 12	137	53,335	8,645	135	52,381	8,215
Woche 24	130	50,597	8,576	131	50,312	8,490
Woche 48	125	49,552	8,194	124	49,572	8,249
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



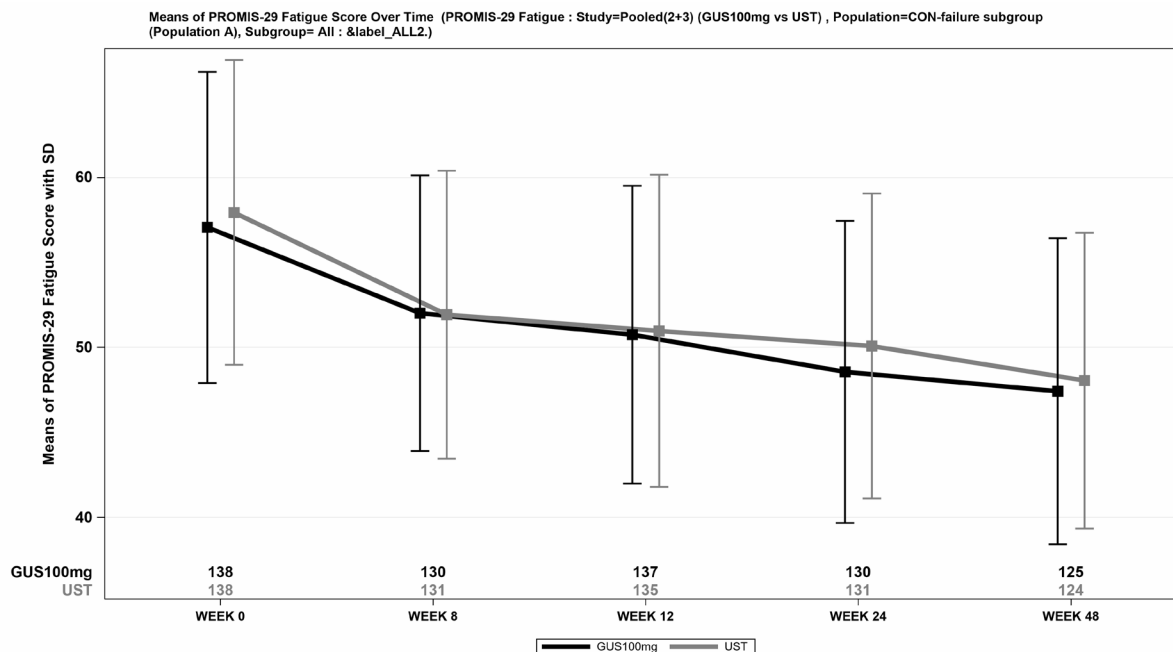
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-40: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzbeeinträchtigung* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-96: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	57,053	9,141	138	57,936	8,965
Woche 8	130	52,022	8,098	131	51,926	8,461
Woche 12	137	50,749	8,753	135	50,975	9,182
Woche 24	130	48,564	8,882	131	50,082	8,964
Woche 48	125	47,426	8,998	124	48,047	8,690
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



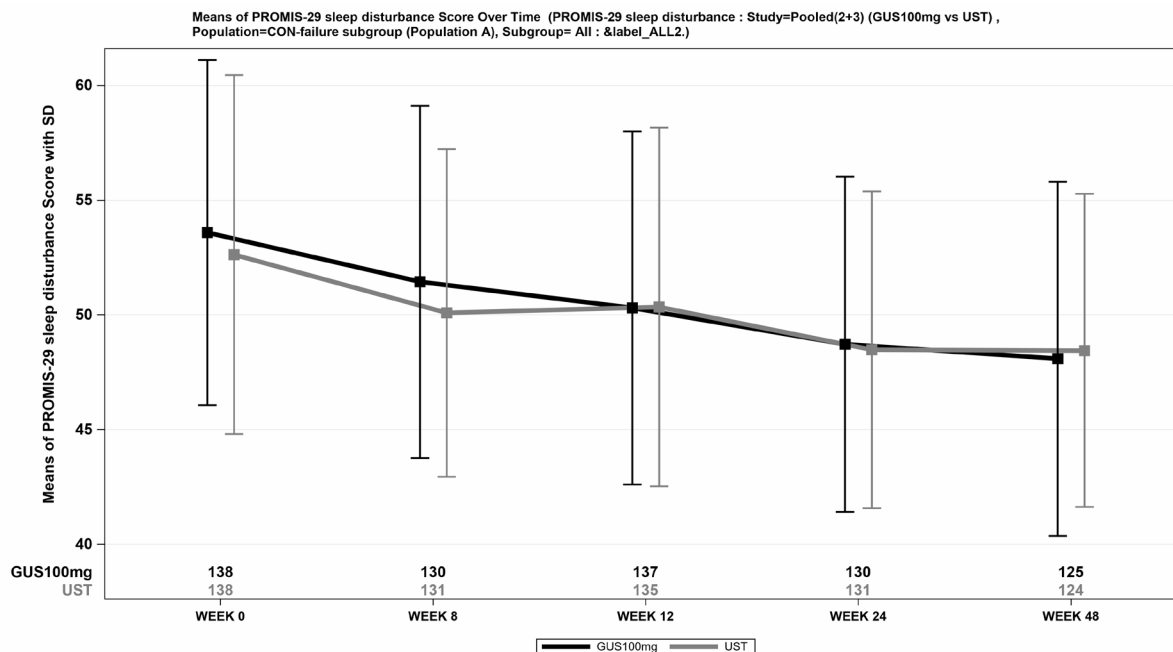
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-41: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fatigue* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-97: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	53,581	7,525	138	52,627	7,825
Woche 8	130	51,435	7,671	131	50,080	7,138
Woche 12	137	50,299	7,701	135	50,339	7,823
Woche 24	130	48,716	7,311	131	48,483	6,910
Woche 48	125	48,083	7,715	124	48,442	6,827
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



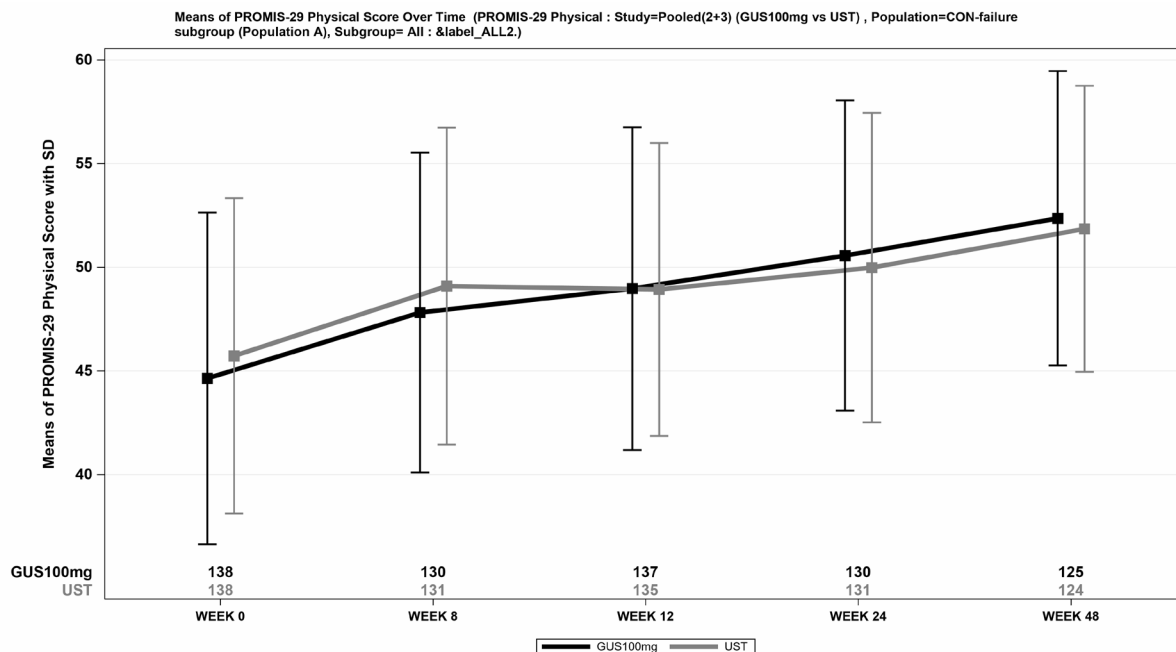
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-42: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schlafstörungen* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-98: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	44,639	7,997	138	45,730	7,605
Woche 8	130	47,815	7,712	131	49,092	7,644
Woche 12	137	48,969	7,778	135	48,925	7,070
Woche 24	130	50,569	7,479	131	49,981	7,462
Woche 48	125	52,365	7,109	124	51,851	6,902
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



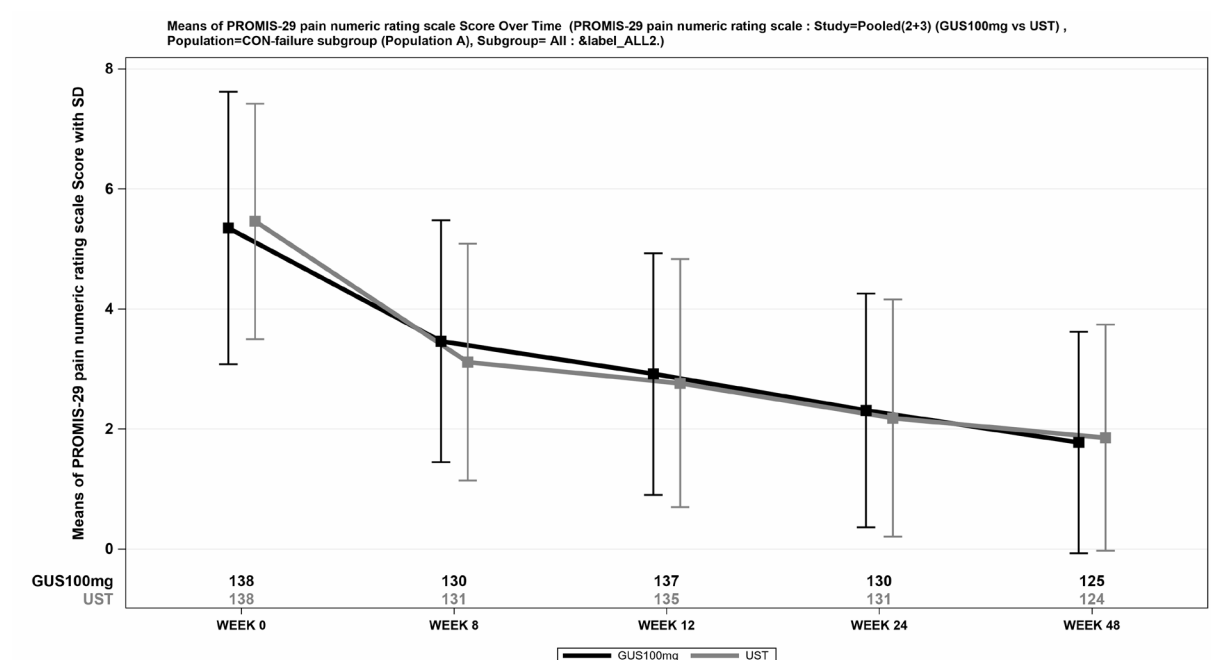
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-43: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Physische Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-99: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	5,348	2,272	138	5,464	1,960
Woche 8	130	3,462	2,016	131	3,115	1,979
Woche 12	137	2,920	2,015	135	2,763	2,067
Woche 24	130	2,308	1,948	131	2,183	1,976
Woche 48	125	1,776	1,849	124	1,855	1,886
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-44: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Schmerzintensität NRS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS-29 Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 5,10$					
GALAXI 1	21/29 (72,4%)	16/26 (61,5%)	1,71 [0,53; 5,50] p=0,3723	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3724	11,20% [-13,00%; 35,40%] p=0,3627
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$					
GALAXI 1	15/29 (51,7%)	11/26 (42,3%)	1,50 [0,51; 4,44] p=0,4618	1,23 [0,70; 2,16] p=0,4638	9,80% [-16,10%; 35,70%] p=0,4570
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert $\geq 6,20$					
GALAXI 1	11/29 (37,9%)	9/26 (34,6%)	1,17 [0,39; 3,57] p=0,7833	1,10 [0,55; 2,21] p=0,7806	3,60% [-21,60%; 28,80%] p=0,7799
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert $\geq 5,10$					
GALAXI 1	14/29 (48,3%)	7/26 (26,9%)	2,64 [0,83; 8,35] p=0,0976	1,81 [0,87; 3,74] p=0,1102	21,70% [-2,90%; 46,30%] p=0,0835
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3					
GALAXI 1	18/29 (62,1%)	16/26 (61,5%)	1,03 [0,35; 3,06] p=0,9583	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9577	0,70% [-25,00%; 26,40%] p=0,9578
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert $\geq 5,10$* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (72,4%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (61,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (51,7%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (42,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen* Schwellenwert $\geq 6,20$ im Behandlungsarm 11 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (34,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen* Schwellenwert $\geq 5,10$ im Behandlungsarm 14 Ereignisse (48,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (26,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (62,1%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (61,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS-29 Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 7					
GALAXI 2	39/70 (55,7%)	41/68 (60,3%)	0,80 [0,40; 1,62] p=0,5372	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5382	-5,00% [-21,00%; 10,90%] p=0,5348
GALAXI 3	39/70 (55,7%)	40/72 (55,6%)	1,02 [0,53; 1,94] p=0,9552	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9561	0,50% [-16,30%; 17,30%] p=0,9559
Gepoolt G2/G3	78/140 (55,7%)	81/140 (57,9%)	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7403	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7414	-1,90% [-13,40%; 9,50%] p=0,7408
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9					
GALAXI 2	34/70 (48,6%)	39/68 (57,4%)	0,68 [0,34; 1,36] p=0,2795	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2736	-9,10% [-25,20%; 7,00%] p=0,2680
GALAXI 3	34/70 (48,6%)	33/72 (45,8%)	1,13 [0,58; 2,18] p=0,7230	1,07 [0,75; 1,51] p=0,7212	3,00% [-13,50%; 19,50%] p=0,7208
Gepoolt G2/G3	68/140 (48,6%)	72/140 (51,4%)	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6500	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6476	-2,70% [-14,30%; 8,90%] p=0,6474
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7					
GALAXI 2	38/70 (54,3%)	40/68 (58,8%)	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6270	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6207	-4,10% [-20,50%; 12,20%] p=0,6203
GALAXI 3	33/70 (47,1%)	30/72 (41,7%)	1,22 [0,63; 2,34] p=0,5554	1,12 [0,77; 1,62] p=0,5541	5,00% [-11,60%; 21,60%] p=0,5557

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	71/140 (50,7%)	70/140 (50,0%)	1,03 [0,65; 1,65] p=0,8859	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8851	0,90% [-10,90%; 12,70%] p=0,8854
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥9					
GALAXI 2	34/70 (48,6%)	33/68 (48,5%)	1,01 [0,51; 2,02] p=0,9683	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9675	0,30% [-15,90%; 16,60%] p=0,9676
GALAXI 3	29/70 (41,4%)	25/72 (34,7%)	1,30 [0,66; 2,55] p=0,4451	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4415	6,30% [-9,80%; 22,50%] p=0,4420
Gepoolt G2/G3	63/140 (45,0%)	58/140 (41,4%)	1,17 [0,73; 1,88] p=0,5242	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5208	3,80% [-7,80%; 15,40%] p=0,5210
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥7					
GALAXI 2	25/70 (35,7%)	15/68 (22,1%)	2,00 [0,93; 4,33] p=0,0755	1,61 [0,95; 2,73] p=0,0793	13,60% [-1,10%; 28,30%] p=0,0705
GALAXI 3	25/70 (35,7%)	22/72 (30,6%)	1,26 [0,63; 2,50] p=0,5100	1,18 [0,72; 1,91] p=0,5142	5,30% [-10,50%; 21,10%] p=0,5117
Gepoolt G2/G3	50/140 (35,7%)	37/140 (26,4%)	1,56 [0,94; 2,60] p=0,0858	1,36 [0,95; 1,94] p=0,0887	9,50% [-1,30%; 20,30%] p=0,0851
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥9					
GALAXI 2	19/70 (27,1%)	12/68 (17,6%)	1,82 [0,78; 4,25] p=0,1714	1,54 [0,83; 2,85] p=0,1692	9,60% [-3,80%; 22,90%] p=0,1600
GALAXI 3	22/70 (31,4%)	18/72 (25,0%)	1,38 [0,66; 2,88] p=0,3905	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3895	6,60% [-8,30%; 21,40%] p=0,3863
Gepoolt G2/G3	41/140 (29,3%)	30/140 (21,4%)	1,55 [0,90; 2,70] p=0,1181	1,38 [0,92; 2,06] p=0,1179	8,10% [-1,90%; 18,10%] p=0,1140
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥7					
GALAXI 2	40/70 (57,1%)	33/68 (48,5%)	1,38 [0,69; 2,77] p=0,3663	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3667	7,40% [-8,60%; 23,40%] p=0,3639
GALAXI 3	28/70 (40,0%)	22/72 (30,6%)	1,59 [0,77; 3,27] p=0,2068	1,32 [0,86; 2,03] p=0,2081	9,80% [-5,40%; 24,90%] p=0,2054
Gepoolt G2/G3	68/140 (48,6%)	55/140 (39,3%)	1,47 [0,92; 2,37] p=0,1081	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1117	9,50% [-2,10%; 21,00%] p=0,1088
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥9					
GALAXI 2	31/70 (44,3%)	24/68 (35,3%)	1,42 [0,70; 2,86] p=0,3288	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3318	8,00% [-8,00%; 23,90%] p=0,3282
GALAXI 3	19/70 (27,1%)	15/72 (20,8%)	1,45 [0,65; 3,23] p=0,3625	1,31 [0,74; 2,31] p=0,3574	6,40% [-7,20%; 20,10%] p=0,3568

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	50/140 (35,7%)	39/140 (27,9%)	1,45 [0,87; 2,41] p=0,1513	1,28 [0,91; 1,81] p=0,1523	8,00% [-2,90%; 18,80%] p=0,1499
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3					
GALAXI 2	39/70 (55,7%)	48/68 (70,6%)	0,50 [0,24; 1,03] p=0,0627	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0620	-15,00% [-30,40%; 0,40%] p=0,0558
GALAXI 3	36/70 (51,4%)	34/72 (47,2%)	1,22 [0,60; 2,46] p=0,5808	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5779	4,40% [-11,10%; 19,80%] p=0,5790
Gepoolt G2/G3	75/140 (53,6%)	82/140 (58,6%)	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3816	0,91 [0,75; 1,12] p=0,3793	-5,00% [-16,30%; 6,20%] p=0,3797
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder >300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder >12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (60,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (55,7%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (57,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (57,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (45,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (51,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (54,3%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (58,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (47,1%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (41,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (41,4%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (34,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (45,0%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (41,4%).

Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (22,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (26,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (27,1%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (17,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (31,4%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (25,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (29,3%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (21,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (57,1%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (39,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (35,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (27,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (20,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

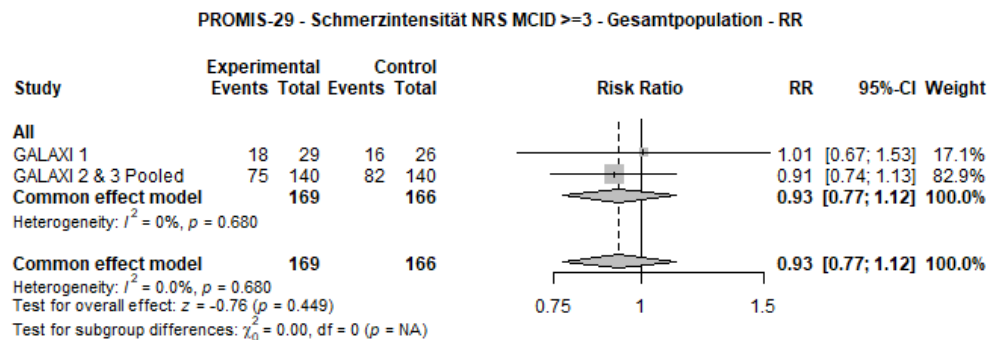
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (27,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (70,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (47,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (53,6%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (58,6%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,680$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-45 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,93 [0,77; 1,12] ($p=0,449$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.5 Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 7a

Tabelle 4-102: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 7a

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	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 mit 4 Items liefert der PROMIS Fatigue SF-7a zusätzliche Informationen, um die Schwere der Fatigue, einschließlich Fatigue-bezogener Symptome und Fatigue-bezogener Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten, zu bewerten (94). 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 (94) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS Fatigue SF-7a sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. 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 (94). 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 des PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i>: Eine Verbesserung um $\geq 8,07$ Punkte zu Woche 48 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.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 2	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 mit 4 Items liefert der PROMIS Fatigue SF-7a zusätzliche Informationen, um die Schwere der Fatigue, einschließlich Fatigue-bezogener Symptome und Fatigue-bezogener Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten, 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 (94) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS Fatigue SF-7a sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. 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 (94). 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 sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PROMIS Fatigue SF-7a</i>: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; MCID: MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation); SF: Stuhlfrequenz	

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

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

Tabelle 4-103: 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7A* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-104. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7A* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-105 (GALAXI 2), Tabelle 4-106 (GALAXI 3) und Tabelle 4-107 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%).

Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-105: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	60 (100,0%)	70	67 (95,7%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-106: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 8	69	65 (94,2%)	71	69 (97,2%)	70	65 (92,9%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	67 (97,1%)	70	63 (90,0%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	64 (98,5%)	70	58 (82,9%)	72	64 (88,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-107: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)
Woche 8	139	130 (93,5%)	138	132 (95,7%)	140	130 (92,9%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	125 (99,2%)	125	124 (99,2%)	140	125 (89,3%)	140	124 (88,6%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

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.

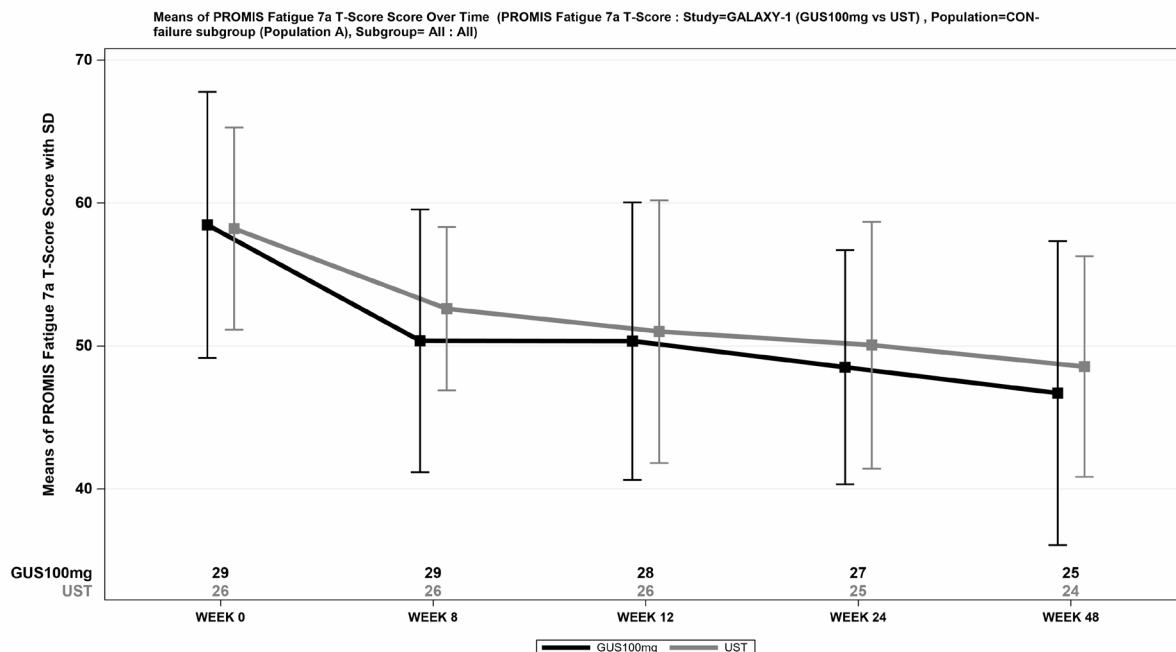
Verlaufswerte – PROMIS Fatigue SF-7a

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-7A* werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-108 und Abbildung 4-46, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-109 und Abbildung 4-47, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-110 und Abbildung 4-48 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-111 und Abbildung 4-49 dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-108: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	58,462	9,310	26	58,208	7,063
Woche 8	29	50,362	9,189	26	52,608	5,711
Woche 12	28	50,339	9,708	26	51,004	9,194
Woche 24	27	48,515	8,186	25	50,056	8,633
Woche 48	25	46,696	10,630	24	48,546	7,720
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-46: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

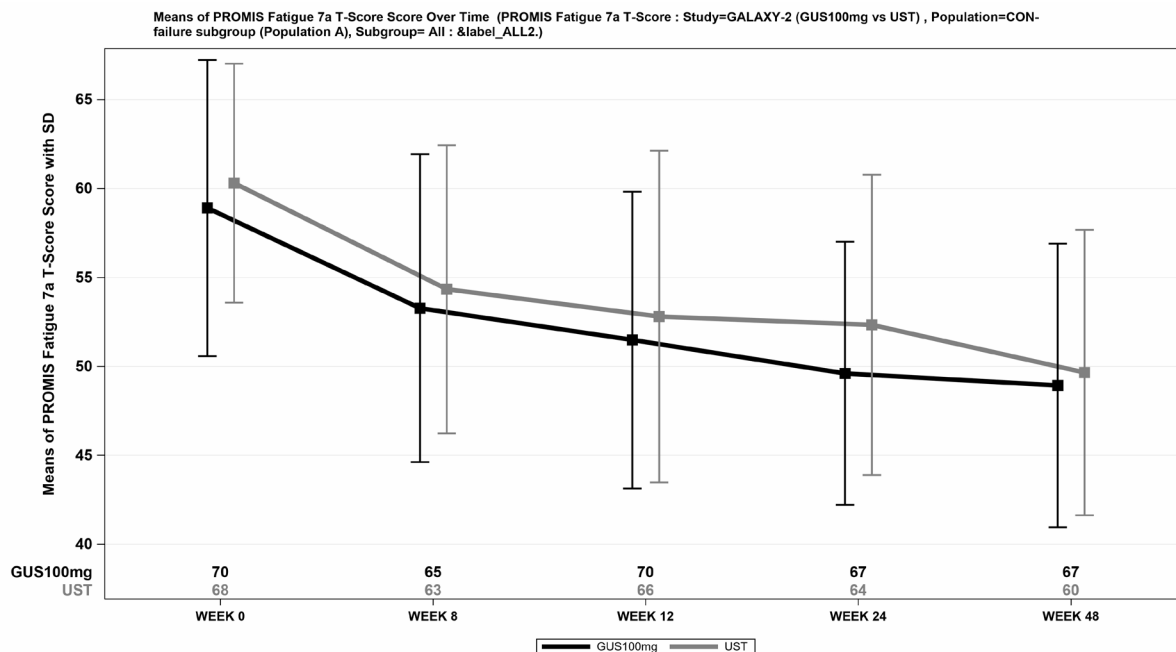
GALAXI 2

Tabelle 4-109: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	58,909	8,325	68	60,309	6,719
Woche 8	65	53,274	8,653	63	54,335	8,106
Woche 12	70	51,483	8,344	66	52,805	9,320
Woche 24	67	49,603	7,395	64	52,331	8,439
Woche 48	67	48,931	7,978	60	49,657	8,025

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-47: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (GALAXI 2)

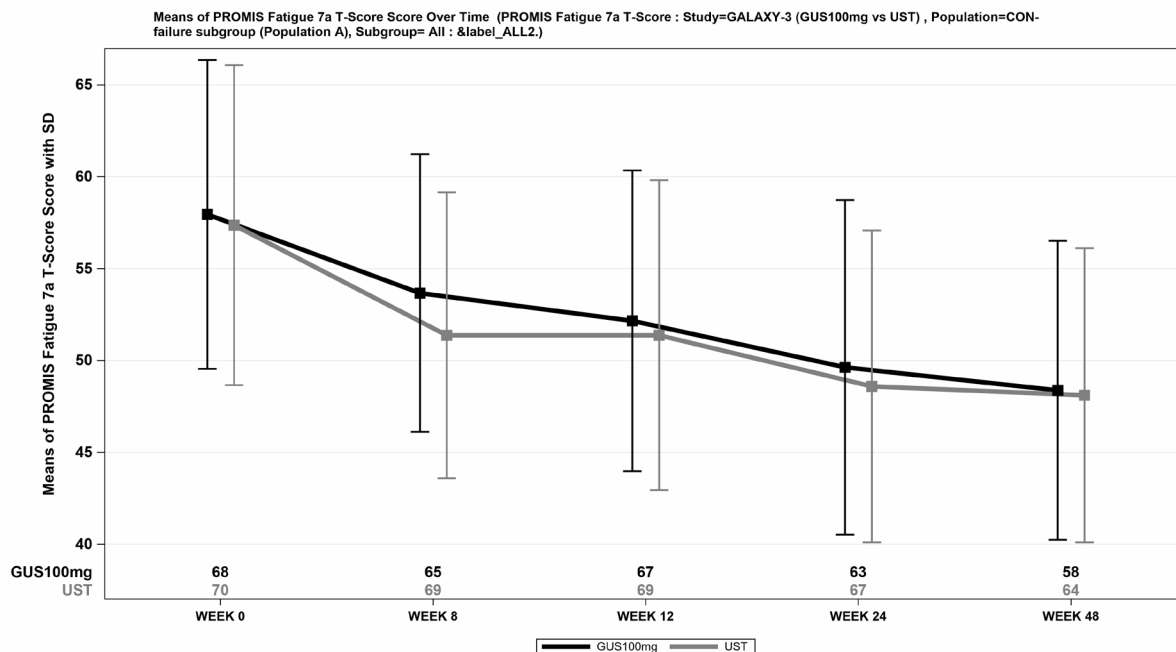
GALAXI 3

Tabelle 4-110: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	57,951	8,397	70	57,360	8,704
Woche 8	65	53,669	7,553	69	51,374	7,787
Woche 12	67	52,157	8,184	69	51,375	8,423
Woche 24	63	49,635	9,100	67	48,587	8,488
Woche 48	58	48,372	8,133	64	48,106	7,998

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

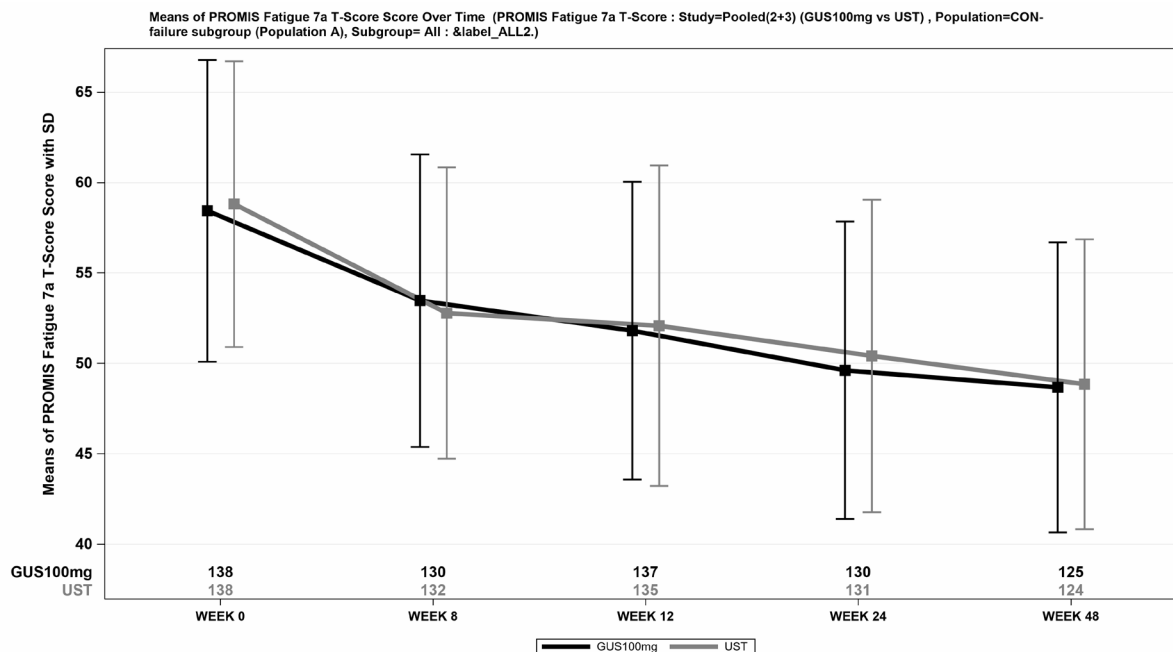
Quelle: (10)

Abbildung 4-48: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-111: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	58,437	8,344	138	58,813	7,901
Woche 8	130	53,472	8,093	132	52,787	8,048
Woche 12	137	51,812	8,243	135	52,074	8,869
Woche 24	130	49,618	8,233	131	50,416	8,638
Woche 48	125	48,672	8,022	124	48,856	8,016
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-49: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-7a* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

GALAXI 1

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS Fatigue Short Form 7a* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 8,07$					
GALAXI 1	16/29 (55,2%)	13/26 (50,0%)	1,25 [0,43; 3,68] p=0,6816	1,11 [0,68; 1,83] p=0,6795	5,50% [-20,50%; 31,60%] p=0,6781

a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A.

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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR >1 bzw. ein RR >1 bzw. eine RD >0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PROMIS Fatigue SF-7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Form 7a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (10)

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a* Schwellenwert $\geq 8,07$ im Behandlungsarm 16 Ereignisse (55,2%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS Fatigue Short Form 7a* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 9					
GALAXI 2	35/70 (50,0%)	32/68 (47,1%)	1,13 [0,58; 2,18] p=0,7242	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7243	3,00% [-13,90%; 20,00%] p=0,7239
GALAXI 3	28/70 (40,0%)	29/72 (40,3%)	0,97 [0,50; 1,91] p=0,9348	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9344	-0,70% [-16,80%; 15,40%] p=0,9342
Gepoolt G2/G3	63/140 (45,0%)	61/140 (43,6%)	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7916	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7903	1,60% [-10,00%; 13,20%] p=0,7899
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); 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 Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a* MCID ≥ 9 im Behandlungsarm 35 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (47,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a* MCID ≥ 9 im Behandlungsarm 28 Ereignisse (40,0%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-7a MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (45,0%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (43,6%). 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.

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität - PROMIS Fatigue Short Form 5a

Tabelle 4-114: Operationalisierung von PROMIS Fatigue Short Form 5a

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Für GALAXI 1 ist die Auswertung des PROMIS Fatigue Short Form 5a nicht vorgesehen.
GALAXI 2	Beim PROMIS Fatigue SF-5a handelt es sich um einen individuell zusammengestellten Fragebogen zur Ermittlung der Häufigkeit der Fatigue. Er besteht aus den Items 1-5 des PROMIS Fatigue SF-7a. Es handelt sich dabei um die Items FATEXP20, FATEXP5, FATEXP18, FATIMP33 und FATIMP30. Analog zum PROMIS Fatigue SF-7a hat jedes Item 5 mögliche Antwortoptionen auf einer Likert-Skala von 1 (niemals) bis 5 (immer) (79, 102). 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 Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS Fatigue SF-5a sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für PROMIS Fatigue SF-5a 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Die Spannweite der T-Scores des PROMIS Fatigue SF-5a ergibt sich aus den über den HealthMeasures Scoring Service ermittelten T-Scores (102). Diese wurden für die Berechnung der 15%-Schwelle des PROMIS Fatigue SF-5a zugrunde gelegt. 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 sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PROMIS Fatigue SF-5a</i>: Eine Verbesserung um ≥ 9 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation); SF: Stuhlfrequenz	

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

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

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Fatigue SF-5a 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
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase III Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-5a* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-5a* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für

beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-116 (GALAXI 2), Tabelle 4-117 (GALAXI 3) und Tabelle 4-118 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

*GALAXI 2*Tabelle 4-116: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	60 (100,0%)	70	67 (95,7%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-117: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 8	69	65 (94,2%)	71	69 (97,2%)	70	65 (92,9%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	67 (97,1%)	70	63 (90,0%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	64 (98,5%)	70	58 (82,9%)	72	64 (88,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-118: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)
Woche 0	139	130 (93,5%)	138	132 (95,7%)	140	130 (92,9%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	125 (99,2%)	125	124 (99,2%)	140	125 (89,3%)	140	124 (88,6%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-5A* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

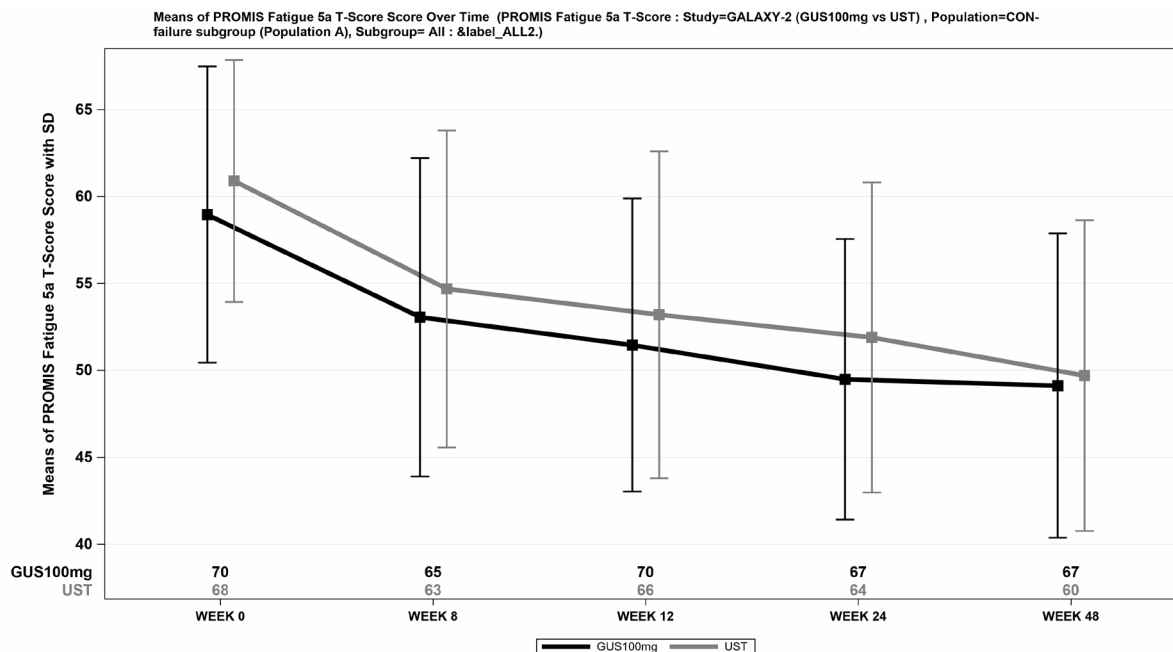
Verlaufswerte – PROMIS Fatigue Short Form 5a

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *PROMIS Fatigue Short Form 5a* werden für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-119 und Abbildung 4-50, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-120 und Abbildung 4-51 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-121 und Abbildung 4-52 dargestellt.

GALAXI 2

Tabelle 4-119: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	58,957	8,517	68	60,891	6,960
Woche 8	65	53,052	9,158	63	54,679	9,118
Woche 12	70	51,447	8,429	66	53,194	9,402
Woche 24	67	49,485	8,070	64	51,895	8,914
Woche 48	67	49,122	8,753	60	49,692	8,937
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-50: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (GALAXI 2)

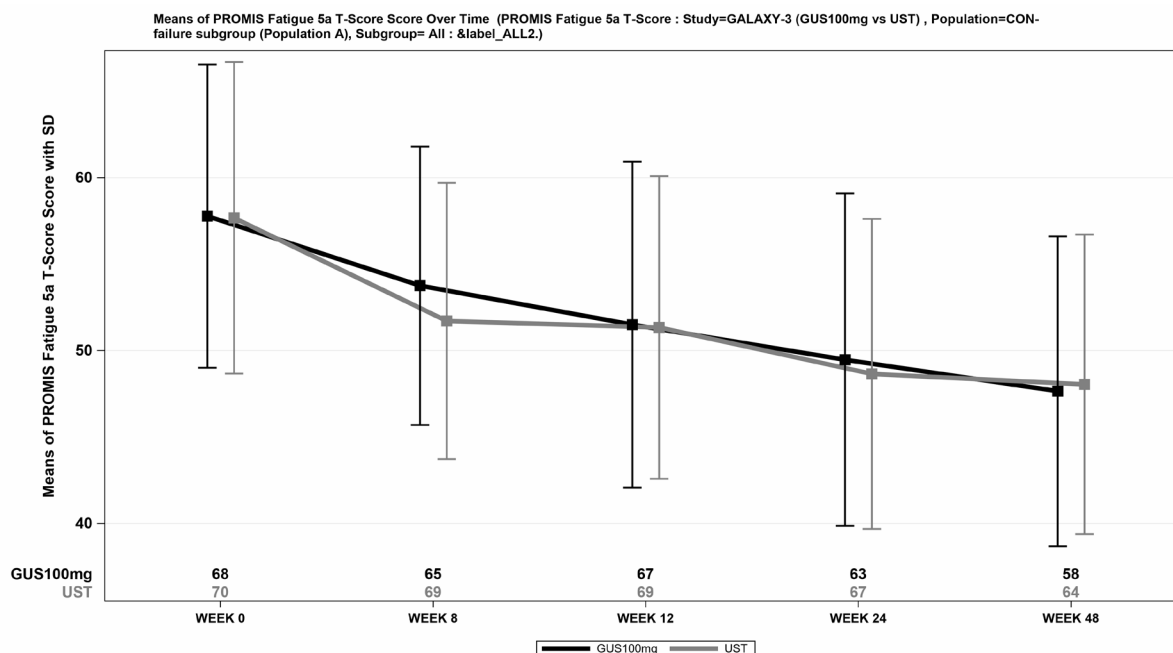
GALAXI 3

Tabelle 4-120: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	57,779	8,771	70	57,681	9,016
Woche 8	65	53,751	8,064	69	51,710	7,987
Woche 12	67	51,494	9,431	69	51,339	8,754
Woche 24	63	49,478	9,619	67	48,648	8,968
Woche 48	58	47,648	8,964	64	48,052	8,671

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

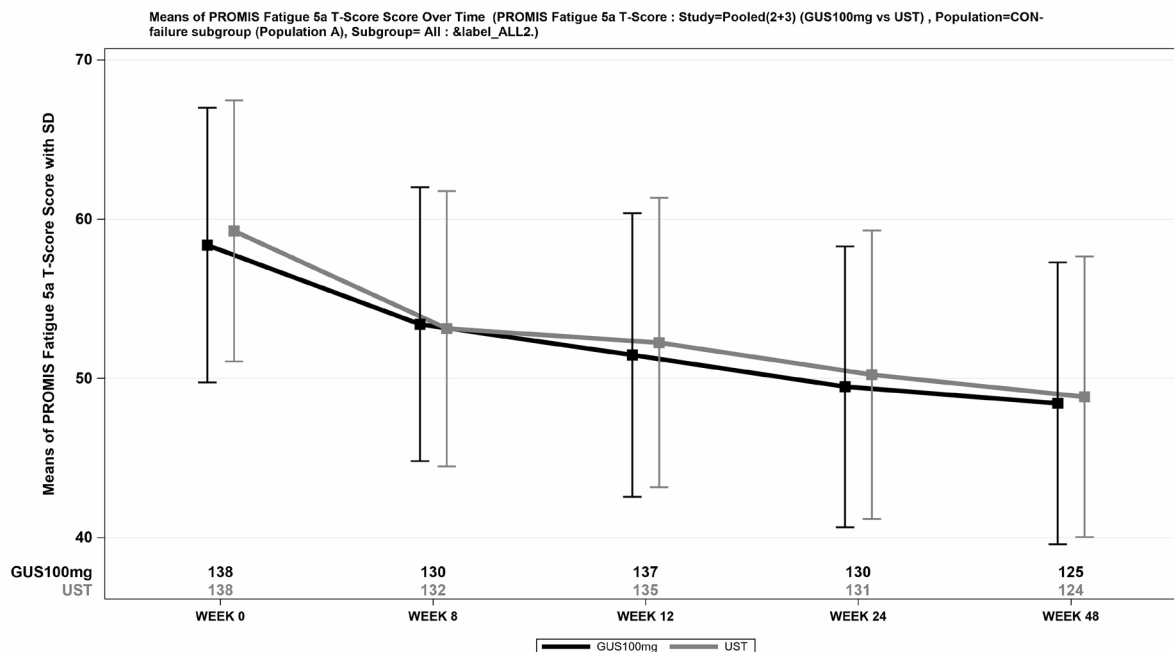
Abbildung 4-51: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-121: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	58,377	8,632	138	59,263	8,199
Woche 8	130	53,402	8,602	132	53,127	8,641
Woche 12	137	51,470	8,900	135	52,246	9,090
Woche 24	130	49,482	8,820	131	50,234	9,055
Woche 48	125	48,438	8,847	124	48,845	8,803

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-52: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS Fatigue SF-5a* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Morbidität – *PROMIS Fatigue Short Form 5a* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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-5a MCID ≥ 9					
GALAXI 2	35/70 (50,0%)	36/68 (52,9%)	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7369	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7341	-2,90% [-19,70%; 13,90%] p=0,7334
GALAXI 3	35/70 (50,0%)	34/72 (47,2%)	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7550	1,05 [0,76; 1,47] p=0,7553	2,60% [-13,70%; 18,80%] p=0,7553
Gepoolt G2/G3	70/140 (50,0%)	70/140 (50,0%)	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9710	1,00 [0,80; 1,27] p=0,9708	0,20% [-11,40%; 11,90%] p=0,9708
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS Fatigue SF-5a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Form 5a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (52,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (47,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (50,0%). 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, da die Auswertung des Endpunkts in der Studie GALAXI 1 nicht präspezifiziert ist.

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

4.3.1.3.1.7 Morbidität - EQ-5D VAS

Tabelle 4-123: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Die Zeitpunkte für die Erhebung des EQ-5D VAS sind: • Woche 0, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den EQ-5D VAS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>EQ-5D VAS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 2	Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Die Zeitpunkte für die Erhebung des EQ-5D VAS sind: • Woche 0, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend)

Studie	Operationalisierung
	Im vorliegenden Dossier werden für den EQ-5D VAS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>EQ-5D VAS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
	Abkürzungen: cm: Zentimeter; EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimensions 3 Levels; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions 5 Levels G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation); VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *EQ-5D VAS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung. 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 *EQ-5D VAS* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-125. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *EQ-5D VAS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip.

Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-126 (GALAXI 2), Tabelle 4-127 (GALAXI 3) und Tabelle 4-128 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 81% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

*GALAXI 1*Tabelle 4-125: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	25 (96,2%)	29	28 (96,6%)	26	25 (96,2%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-126: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	66 (95,7%)	64	63 (98,4%)	70	66 (94,3%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	60 (100,0%)	70	66 (94,3%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

GALAXI 3Tabelle 4-127: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	63 (100,0%)	69	67 (97,1%)	70	64 (91,4%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	57 (96,6%)	65	63 (96,9%)	70	57 (81,4%)	72	63 (87,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-128: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	123 (97,6%)	125	123 (98,4%)	140	123 (87,9%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

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

Verlaufswerte – EQ-5D VAS

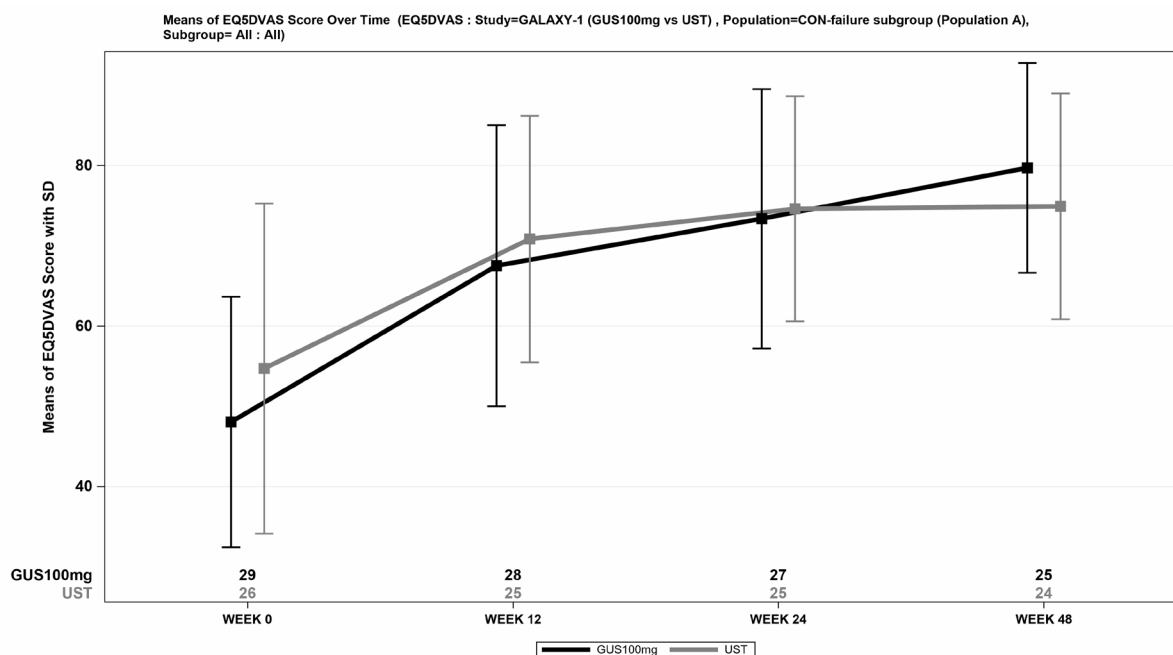
Die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-129 und Abbildung 4-53, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-130 und Abbildung 4-54, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-131 und Abbildung 4-55 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-132 und Abbildung 4-56 dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-129: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	48,034	15,610	26	54,692	20,575
Woche 12	28	67,536	17,521	25	70,840	15,361
Woche 24	27	73,370	16,158	25	74,600	14,033
Woche 48	25	79,720	13,069	24	74,917	14,090

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

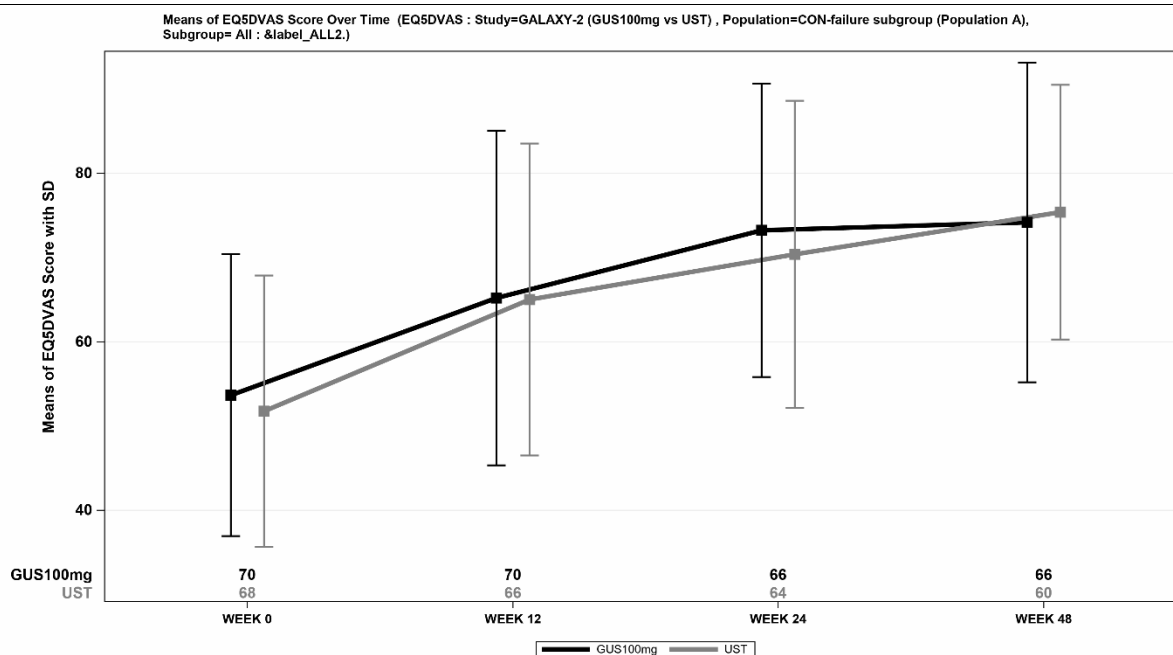
Abbildung 4-53: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

GALAXI 2

Tabelle 4-130: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments EQ-5D VAS für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	53,671	16,762	68	51,750	16,107
Woche 12	70	65,186	19,874	66	65,015	18,535
Woche 24	66	73,227	17,428	64	70,391	18,229
Woche 48	66	74,167	18,973	60	75,400	15,123

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

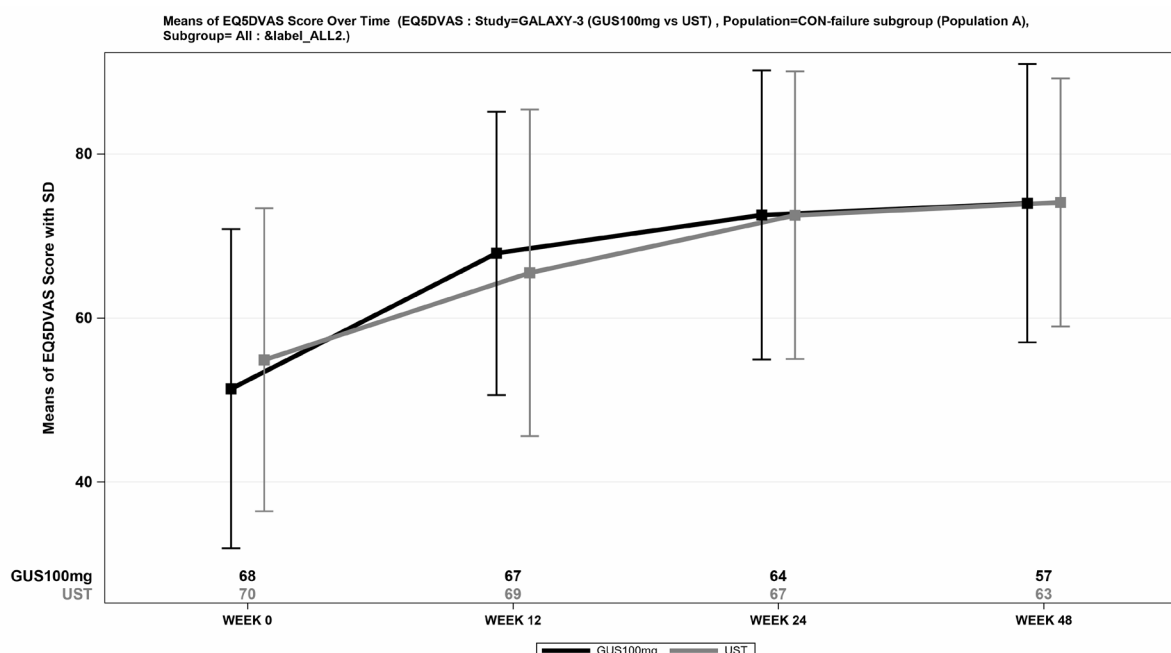
Quelle: (10)

Abbildung 4-54: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT Population (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-131: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	51,382	19,437	70	54,914	18,475
Woche 12	67	67,896	17,278	69	65,522	19,911
Woche 24	64	72,547	17,621	67	72,537	17,535
Woche 48	57	74,000	16,975	63	74,095	15,129

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

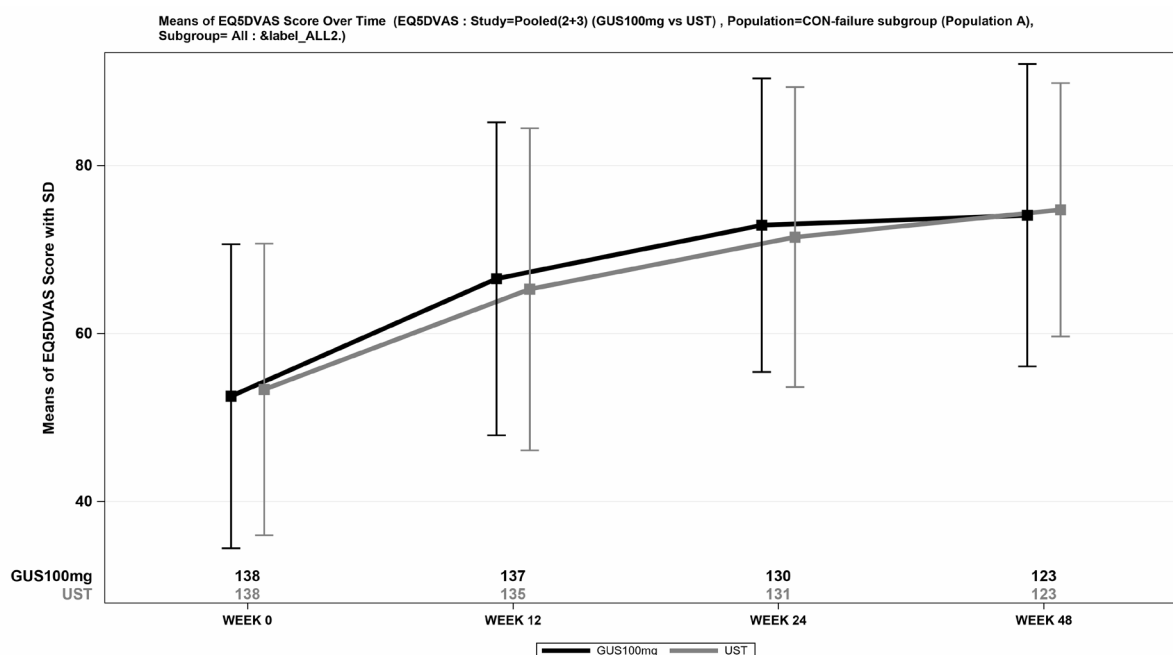
Quelle: (10)

Abbildung 4-55: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-132: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	52,543	18,099	138	53,355	17,358
Woche 12	137	66,511	18,631	135	65,274	19,180
Woche 24	130	72,892	17,459	131	71,489	17,841
Woche 48	123	74,089	18,001	123	74,732	15,079

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-56: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte					
GALAXI 1	20/29 (69,0%)	12/26 (46,2%)	2,61 [0,86; 7,89] p=0,0890	1,50 [0,93; 2,42] p=0,0993	23,00% [-2,50%; 48,50%] p=0,0772
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis population); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (46,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

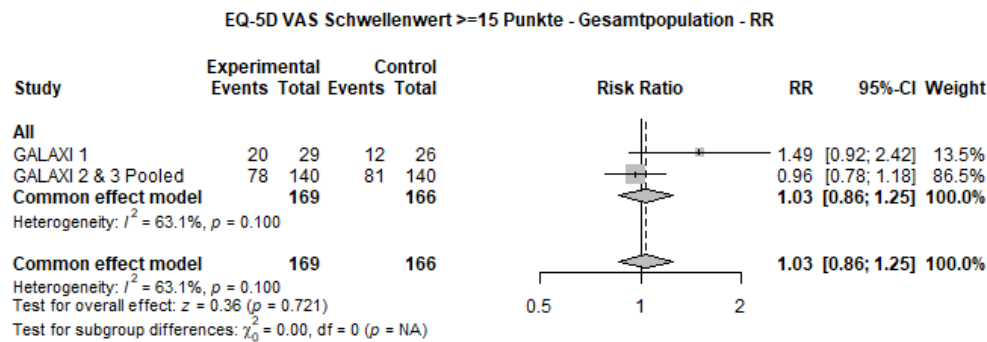
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte					
GALAXI 2	42/70 (60,0%)	43/68 (63,2%)	0,89 [0,45; 1,74] p=0,7208	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7224	-3,00% [-19,60%; 13,60%] p=0,7226
GALAXI 3	36/70 (51,4%)	38/72 (52,8%)	0,97 [0,50; 1,88] p=0,9227	0,98 [0,72; 1,35] p=0,9226	-0,80% [-17,20%; 15,60%] p=0,9224
Gepoolt G2/G3	78/140 (55,7%)	81/140 (57,9%)	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7591	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7583	-1,80% [-13,40%; 9,80%] p=0,7585
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; 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; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (60,0%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (63,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (52,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (57,9%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,100$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-57 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,03 [0,86; 1,25] ($p=0,721$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.8 Morbidität - PGIC

Tabelle 4-135: Operationalisierung des PGIC

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Der <i>PGIC</i> oder die <i>Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten</i> ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommenen Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer MC-Erkrankung bewertet wird. 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 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4 Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PGIC</i>: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 2	Der <i>PGIC</i> oder die <i>Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten</i> ist ein patientenberichtetes Messinstrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommenen Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Schwere ihrer MC-Erkrankung bewertet wird. 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 <i>PGIC</i> sind: • Woche 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den <i>PGIC</i> 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PGIC</i>: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. Unter einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte werden die Antwortoptionen „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden.

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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PGIC: Patient's Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 4-136: 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts 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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert.

Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIC* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-137. Aufgrund der Definition des Endpunkts, wird kein Wert zu Baseline (entspricht Woche 0 erhoben), es liegt entsprechend auch keine Rücklaufquote für diesen Zeitpunkt vor. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIC* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-138 (GALAXI 2), Tabelle 4-139 (GALAXI 3) und Tabelle 4-140 (gepoolte Analysen). Aufgrund der Definition des Endpunkts, wird kein Wert zu Baseline (entspricht Woche 0 erhoben), es liegt entsprechend auch keine Rücklaufquote für diesen Zeitpunkt vor. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-137: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes *PGIC* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-138: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	60 (100,0%)	70	66 (94,3%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-139: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 8	69	64 (92,8%)	71	69 (97,2%)	70	64 (91,4%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	64 (94,1%)	70	68 (97,1%)	70	66 (94,3%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	67 (97,1%)	70	63 (90,0%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	63 (96,9%)	70	58 (82,9%)	72	63 (87,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-140: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 8	139	129 (92,8%)	138	132 (95,7%)	140	129 (92,1%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	133 (96,4%)	137	134 (97,8%)	140	136 (97,1%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	124 (98,4%)	125	123 (98,4%)	140	124 (88,6%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

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.

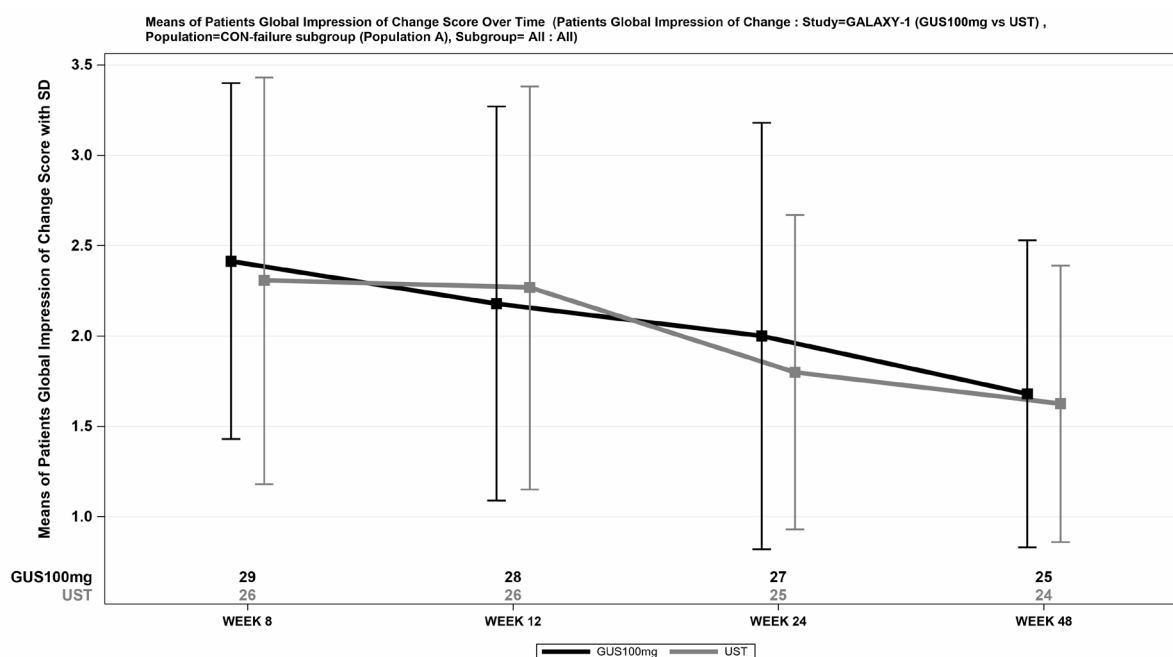
Verlaufswerte – PGIC

Die Verlaufswerte für den Endpunkt PGIC werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-141 und Abbildung 4-58, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-142 und Abbildung 4-59, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-143 und Abbildung 4-60 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-144 und Abbildung 4-61 dargestellt.

*GALAXI 1*Tabelle 4-141: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Woche 8	29	2,414	0,983	26	2,308	1,123
Woche 12	28	2,179	1,090	26	2,269	1,116
Woche 24	27	2,000	1,177	25	1,800	0,866
Woche 48	25	1,680	0,852	24	1,625	0,770

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

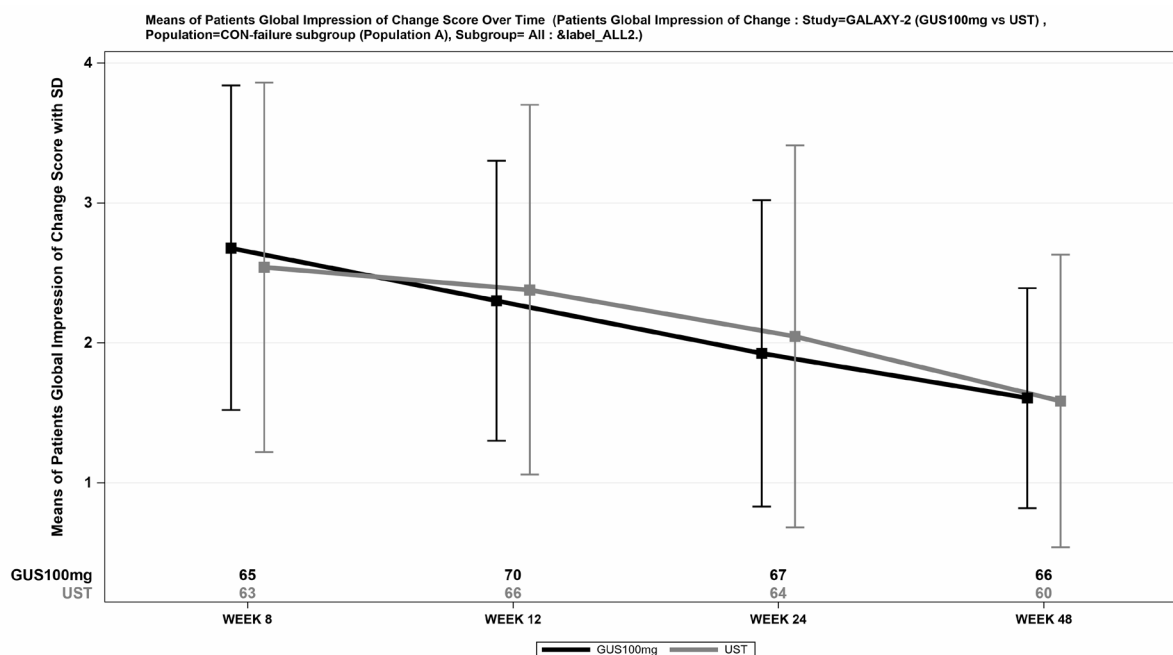
Quelle: (10)

Abbildung 4-58: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-142: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Woche 8	65	2,677	1,161	63	2,540	1,318
Woche 12	70	2,300	0,998	66	2,379	1,322
Woche 24	67	1,925	1,091	64	2,047	1,362
Woche 48	66	1,606	0,782	60	1,583	1,046

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

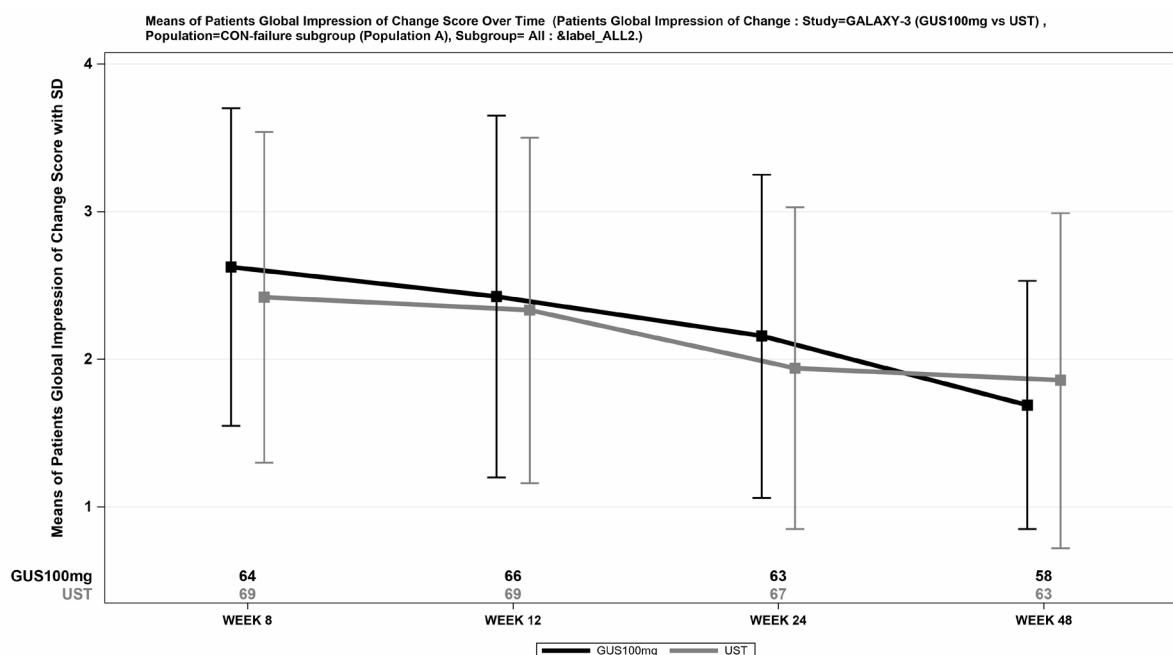
Quelle: (10)

Abbildung 4-59: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-143: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Woche 8	64	2,625	1,076	69	2,420	1,117
Woche 12	66	2,424	1,229	69	2,333	1,172
Woche 24	63	2,159	1,096	67	1,940	1,085
Woche 48	58	1,690	0,842	63	1,857	1,134

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

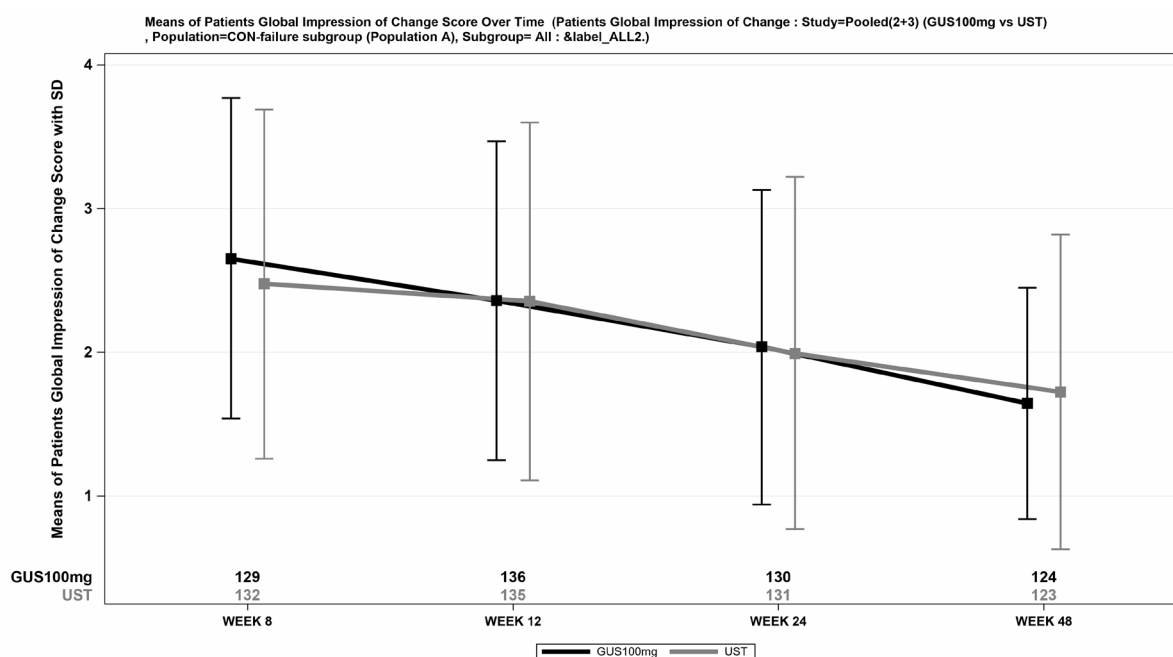
Quelle: (10)

Abbildung 4-60: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-144: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Woche 8	129	2,651	1,116	132	2,477	1,214
Woche 12	136	2,360	1,113	135	2,356	1,243
Woche 24	130	2,038	1,095	131	1,992	1,225
Woche 48	124	1,645	0,808	123	1,724	1,096

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-61: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Morbidität – *PGIC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 1					
GALAXI 1	25/29 (86,2%)	24/26 (92,3%)	0,52 [0,09; 3,11] p=0,4764	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4637	-6,10% [-22,30%; 10,10%] p=0,4599
PGIC MCID ≥ 2					
GALAXI 1	19/29 (65,5%)	20/26 (76,9%)	0,57 [0,17; 1,90] p=0,3657	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3564	-11,20% [-34,60%; 12,30%] p=0,3504
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PGIC: Patient Global Impressions Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC MCID ≥ 1* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (86,2%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (92,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC MCID ≥ 2* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (65,5%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (76,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Morbidität – *PGIC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

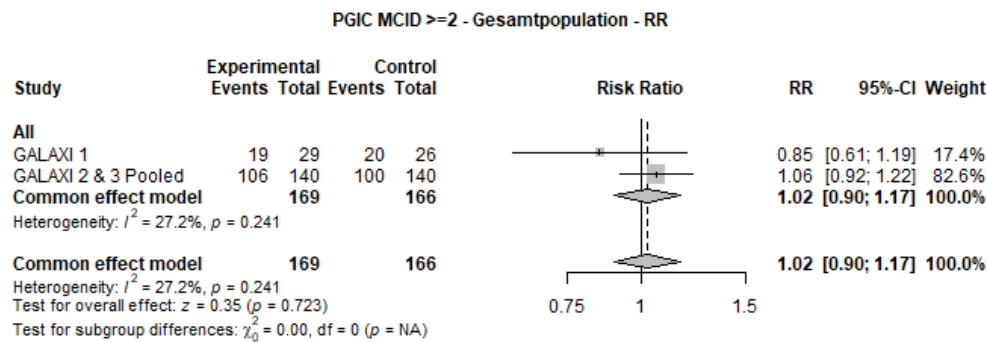
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIC MCID ≥ 2					
GALAXI 2	56/70 (80,0%)	53/68 (77,9%)	1,15 [0,50; 2,62] p=0,7542	1,03 [0,87; 1,22] p=0,7492	2,20% [-11,30%; 15,70%] p=0,7490
GALAXI 3	50/70 (71,4%)	47/72 (65,3%)	1,31 [0,65; 2,64] p=0,4418	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4444	6,10% [-9,40%; 21,60%] p=0,4431
Gepoolt G2/G3	106/140 (75,7%)	100/140 (71,4%)	1,25 [0,74; 2,14] p=0,4067	1,06 [0,92; 1,22] p=0,4031	4,40% [-5,90%; 14,70%] p=0,4026
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impressions Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC MCID* ≥ 2 im Behandlungsarm 56 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (77,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC MCID* ≥ 2 im Behandlungsarm 50 Ereignisse (71,4%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (65,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIC MCID* ≥ 2 im Behandlungsarm 106 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (71,4%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt *PGIC MCID* ≥ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *PGIC MCID* ≥ 2 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,241$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-62 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,02 [0,90; 1,17] ($p=0,723$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.1.9 Morbidität - PGIS

Tabelle 4-147: Operationalisierung von PGIS

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Das Erhebungsinstrument <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (60, 103, 162). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PGIS sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den PGIS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PGIS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 1 bzw. ≥ 2 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 2	Das Erhebungsinstrument <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (60, 103, 162). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PGIS sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für den PGIS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>PGIS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
	Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)

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 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *PGIS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert.

Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIS* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-149. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *PGIS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-150 (GALAXI 2), Tabelle 4-151 (GALAXI 3) und Tabelle 4-152 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes *PGIS* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-150: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	60 (100,0%)	70	66 (94,3%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-151: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	71 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	71 (98,6%)
Woche 8	69	65 (94,2%)	71	69 (97,2%)	70	65 (92,9%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	62 (98,4%)	69	67 (97,1%)	70	63 (90,0%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	63 (96,9%)	70	58 (82,9%)	72	63 (87,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-152: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *PGIS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	138 (98,6%)	140	139 (99,3%)	140	138 (98,6%)	140	139 (99,3%)
Woche 8	139	130 (93,5%)	138	132 (95,7%)	140	130 (92,9%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	129 (97,7%)	133	130 (97,7%)	140	130 (92,9%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	124 (98,4%)	125	123 (98,4%)	140	124 (88,6%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

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.

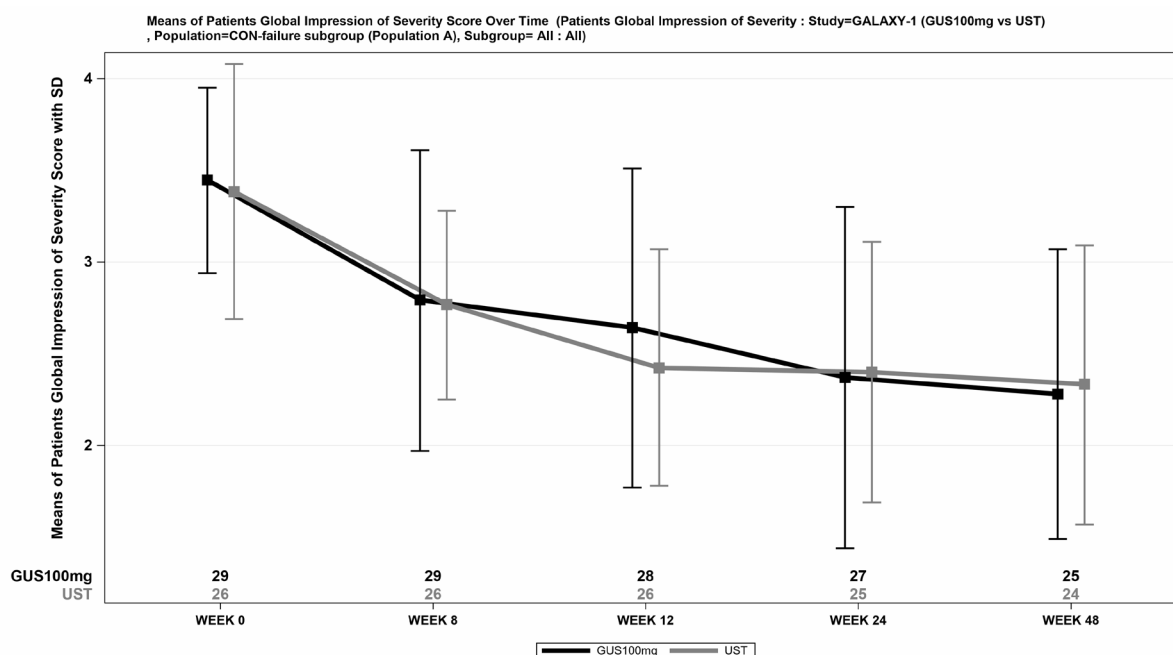
Verlaufswerte – PGIS

Die Verlaufswerte für den Endpunkt PGIS werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-153 und Abbildung 4-63, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-154 und Abbildung 4-64, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-155 und Abbildung 4-65 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-156 und Abbildung 4-66 dargestellt.

*GALAXI 1*Tabelle 4-153: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	3,448	0,506	26	3,385	0,697
Woche 8	29	2,793	0,819	26	2,769	0,514
Woche 12	28	2,643	0,870	26	2,423	0,643
Woche 24	27	2,370	0,926	25	2,400	0,707
Woche 48	25	2,280	0,792	24	2,333	0,761

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

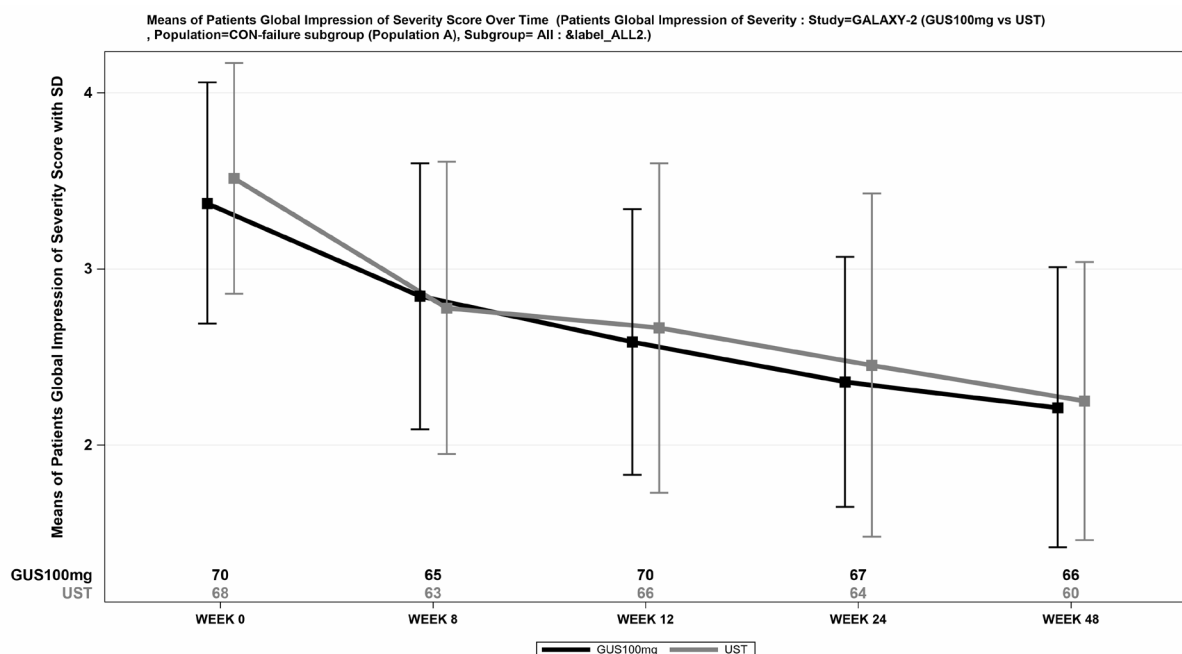
Quelle: (10)

Abbildung 4-63: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-154: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	3,371	0,685	68	3,515	0,658
Woche 8	65	2,846	0,755	63	2,778	0,832
Woche 12	70	2,586	0,752	66	2,667	0,934
Woche 24	67	2,358	0,711	64	2,453	0,975
Woche 48	66	2,212	0,795	60	2,250	0,795

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

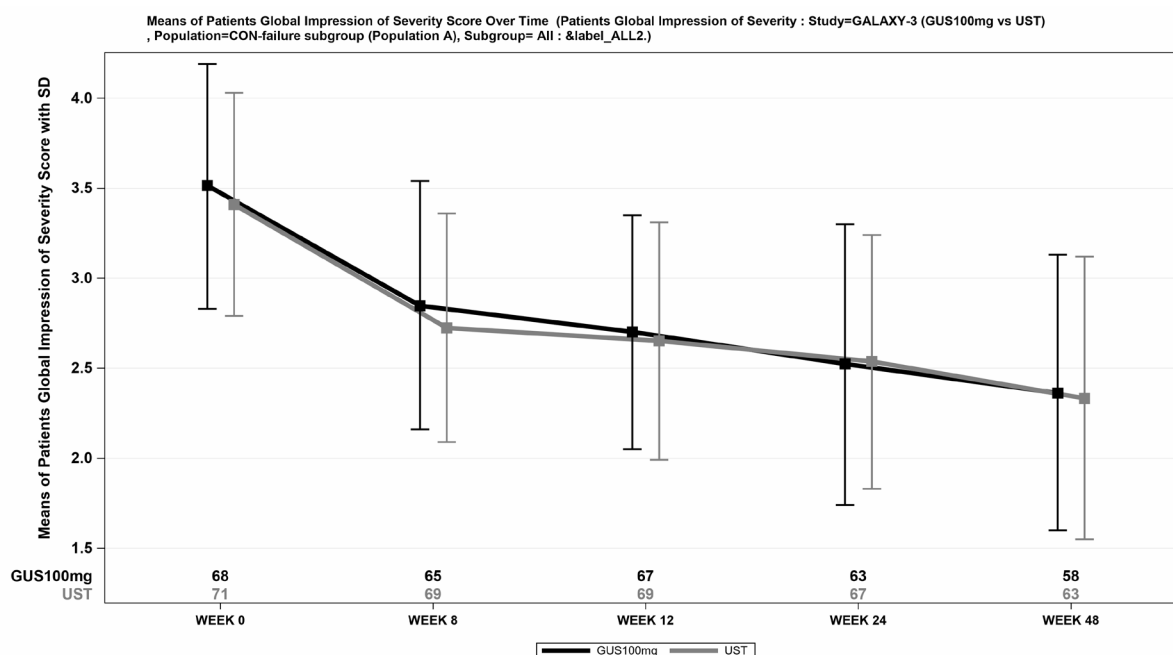
Quelle: (10)

Abbildung 4-64: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-155: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	3,515	0,680	71	3,408	0,623
Woche 8	65	2,846	0,690	69	2,725	0,639
Woche 12	67	2,701	0,652	69	2,652	0,660
Woche 24	63	2,524	0,780	67	2,537	0,703
Woche 48	58	2,362	0,765	63	2,333	0,783

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

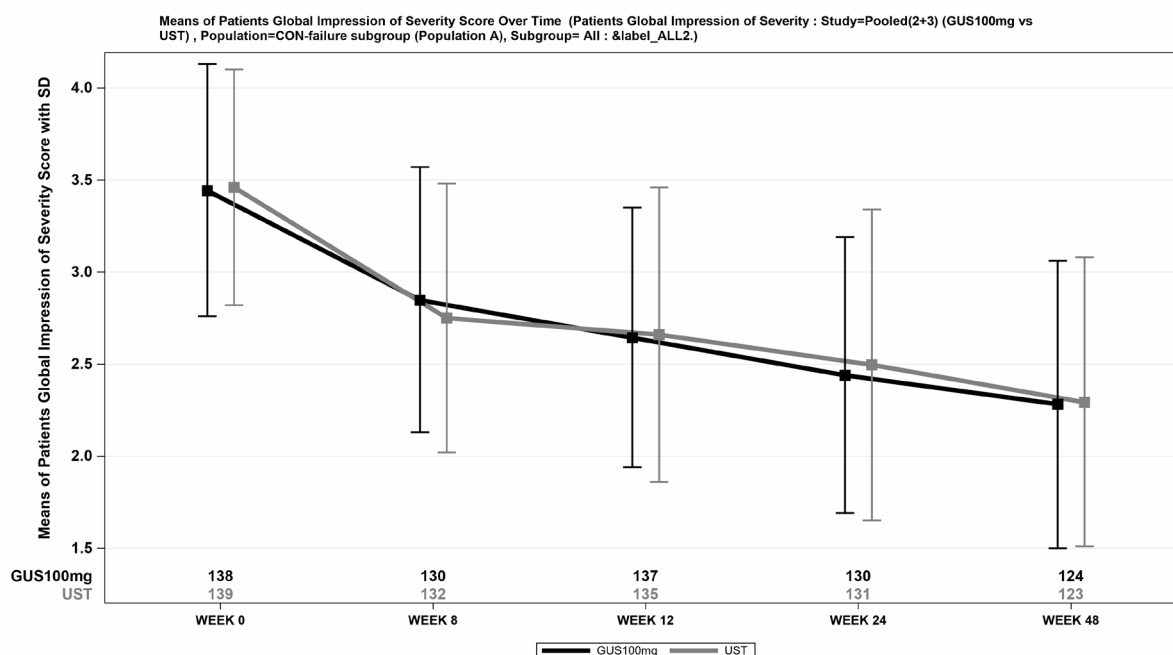
Quelle: (10)

Abbildung 4-65: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-156: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	3,442	0,684	139	3,460	0,640
Woche 8	130	2,846	0,720	132	2,750	0,735
Woche 12	137	2,642	0,704	135	2,659	0,803
Woche 24	130	2,438	0,747	131	2,496	0,845
Woche 48	124	2,282	0,781	123	2,293	0,786

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-66: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Morbidität – *PGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PGIS MCID ≥ 1					
GALAXI 1	18/29 (62,1%)	15/26 (57,7%)	1,22 [0,41; 3,67] p=0,7198	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7179	4,70% [-20,90%; 30,30%] p=0,7171
PGIS MCID ≥ 2					
GALAXI 1	8/29 (27,6%)	8/26 (30,8%)	0,87 [0,27; 2,78] p=0,8129	0,91 [0,40; 2,05] p=0,8119	-2,90% [-27,00%; 21,20%] p=0,8127
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PGIS: Patient Global Impressions Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS MCID ≥ 1* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (62,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (57,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS MCID ≥ 2* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (27,6%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (30,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Morbidität – *PGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

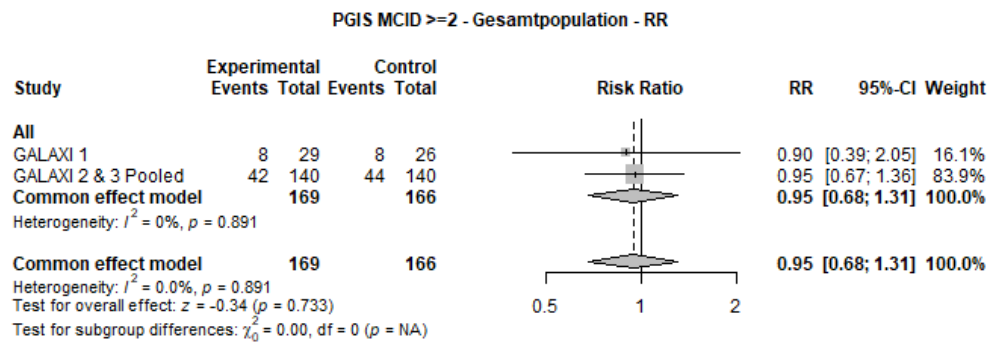
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIS MCID ≥ 2					
GALAXI 2	23/70 (32,9%)	22/68 (32,4%)	1,01 [0,49; 2,10] p=0,9695	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9692	0,30% [-15,00%; 15,60%] p=0,9692
GALAXI 3	19/70 (27,1%)	22/72 (30,6%)	0,82 [0,39; 1,72] p=0,6031	0,87 [0,53; 1,45] p=0,5954	-3,90% [-18,50%; 10,60%] p=0,5949
Gepoolt G2/G3	42/140 (30,0%)	44/140 (31,4%)	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7927	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7921	-1,50% [-12,30%; 9,40%] p=0,7923
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impressions Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS MCID ≥ 2* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (32,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS MCID ≥ 2* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (27,1%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS MCID ≥ 2* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (31,4%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt *PGIS MCID ≥ 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *PGIS MCID ≥ 2* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,891$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-67 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,95 [0,68; 1,31] ($p=0,733$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.10 Morbidität - Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Tabelle 4-159: Operationalisierung von BSFS

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Die Bristol Stool Form Scale (BSFS) ist ein medizinisches Bewertungsinstrument zur Klassifizierung der Form und Konsistenz von Stuhl und unterscheidet 7 verschiedene Typen von Kategorie 1 (harte Klumpen) bis Typ 7 (wässriger Durchfall) (112, 113). Typ 1 und Typ 2 werden als abnormal harter Stuhl betrachtet und können in Verbindung mit weiteren Symptomen Anzeichen für Verstopfung sein. Im Gegensatz dazu gelten Typ 6 und Typ 7 als abnormal lockerer bzw. wässriger Stuhl und können ebenfalls mit anderen Symptomen als Indikatoren für Durchfall angesehen werden. Die Typen 3, 4, und 5 werden daher als die „normalsten“ Formen des Stuhlgangs angesehen (113, 114). Die BSFS wird zur Beurteilung des Stuhlgangs bei zahlreichen Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom, eingesetzt (115-117). Die BSFS wird über das Patiententagebuch erhoben, das von Woche 0 bis 48 täglich von den Teilnehmern ausgefüllt wird. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 pro Tag ist definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Ebenso ist die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 pro Tag definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhlgänge pro Tag bei einer geplanten Visite wird nicht berechnet, wenn die Gesamtzahl der Bewertungstage in den vorherigen 7 Tagen vor dem geplanten Besuch weniger als 5 beträgt. Die Zeitpunkte für die Erhebung der BSFS sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Da der BSFS die tagesdurchschnittliche Anzahl der letzten 7 Tage reflektiert, gibt es keine feste Skalenspannweite, die zur Berechnung der 15%-Schwelle herangezogen werden kann. Stattdessen wird auf die zu Baseline berichtete Spanne zurückgegriffen. Um trotz Variabilität dieser Spanne zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wird die Spanne auf Basis aller 3 Studien gebildet, d. h. der 15%-Schwellenwert wird aus dem über die Studien hinweg niedrigsten und höchsten dokumentierten Wert zu Baseline abgeleitet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$ zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$ zu Woche 48 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.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 2	Die Bristol Stool Form Scale (BSFS) ist ein medizinisches Bewertungsinstrument zur Klassifizierung der Form und Konsistenz von Stuhl und unterscheidet 7 verschiedene Typen von Kategorie 1 (harte Klumpen) bis Typ 7 (wässriger Durchfall) (112, 113). Typ 1 und Typ 2 werden als abnormal harter Stuhl betrachtet und können in Verbindung mit weiteren Symptomen Anzeichen für Verstopfung sein. Im Gegensatz dazu gelten Typ 6 und Typ 7 als abnormal lockerer bzw. wässriger Stuhl und können ebenfalls mit anderen Symptomen als Indikatoren für Durchfall angesehen werden. Die Typen 3, 4, und 5 werden daher als die „normalsten“ Formen des Stuhlgangs angesehen (113, 114). Die BSFS wird zur Beurteilung des Stuhlgangs bei zahlreichen Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom, eingesetzt (115-117). Die BSFS wird über das Patiententagebuch erhoben, das von Woche 0 bis 48 täglich von den Teilnehmern ausgefüllt wird. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 pro Tag ist definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Ebenso ist die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 pro Tag definiert als: die Summe der BSFS-Stuhltypen 5, 6 und 7 innerhalb der letzten 7 Tage dividiert durch die Gesamtzahl der durchgeführten Beurteilungstage. Die durchschnittliche Anzahl der BSFS-Stuhlgänge pro Tag bei einer geplanten Visite wird nicht berechnet, wenn die Gesamtzahl der Bewertungstage in den vorherigen 7 Tagen vor dem geplanten Besuch weniger als 5 beträgt. Die Zeitpunkte für die Erhebung der BSFS sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Da der BSFS die tagesdurchschnittliche Anzahl der letzten 7 Tage reflektiert, gibt es keine feste Skalenspannweite, die zur Berechnung der 15%-Schwelle herangezogen werden kann. Stattdessen wird auf die zu Baseline berichtete Spanne zurückgegriffen. Um trotz Variabilität dieser Spanne zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wird die Spanne auf Basis aller 3 Studien gebildet, d. h. der 15%-Schwellenwert wird aus dem über die Studien hinweg niedrigsten und höchsten dokumentierten Wert zu Baseline abgeleitet. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$</i>: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 5, 6 und 7 um $\geq 3,09$ zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • <i>Reduktion der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$</i>: Eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl der BSFS-Stuhlgänge vom Typ 6 und 7 um $\geq 2,83$ zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: BSFS: Bristol Stool Form Scale; FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); ITT: Intention To Treat; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *BSFS* 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *BSFS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *BSFS* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-161. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 92%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *BSFS* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *BSFS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-162 (GALAXI 2), Tabelle 4-163 (GALAXI 3) und Tabelle 4-164 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 95% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 95% (gepoolte Analysen: 95%).

Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 85% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 86%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-161: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *BSFS* für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	27 (93,1%)	26	24 (92,3%)	29	27 (93,1%)	26	24 (92,3%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	25 (96,2%)	29	29 (100,0%)	26	25 (96,2%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	23 (95,8%)	29	25 (86,2%)	26	23 (88,5%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (113, 114)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-162: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *BSFS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	67 (95,7%)	68	65 (95,6%)	70	67 (95,7%)	68	65 (95,6%)
Woche 8	70	69 (98,6%)	67	65 (97,0%)	70	69 (98,6%)	68	65 (95,6%)
Woche 12	70	68 (97,1%)	67	65 (97,0%)	70	69 (98,6%)	68	65 (95,6%)
Woche 24	69	68 (98,6%)	64	64 (100,0%)	70	68 (97,1%)	68	65 (95,6%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	58 (96,7%)	70	67 (95,7%)	68	58 (85,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-163: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *BSFS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	67 (95,7%)	72	72 (100,0%)	70	67 (95,7%)	72	72 (100,0%)
Woche 8	69	67 (97,1%)	71	69 (97,2%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	60 (88,2%)	70	69 (98,6%)	70	61 (87,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 24	63	63 (100,0%)	69	68 (98,6%)	70	64 (91,4%)	72	68 (94,4%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	63 (96,9%)	70	58 (82,9%)	72	63 (87,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-164: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *BSFS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	134 (95,7%)	140	137 (97,9%)	140	134 (95,7%)	140	137 (97,9%)
Woche 8	139	136 (97,8%)	138	134 (97,1%)	140	136 (97,1%)	140	134 (95,7%)
Woche 12	138	128 (92,8%)	137	134 (97,8%)	140	130 (92,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	131 (99,2%)	133	132 (99,2%)	140	132 (94,3%)	140	133 (95,0%)
Woche 48	126	125 (99,2%)	125	121 (96,8%)	140	125 (89,3%)	140	121 (86,4%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

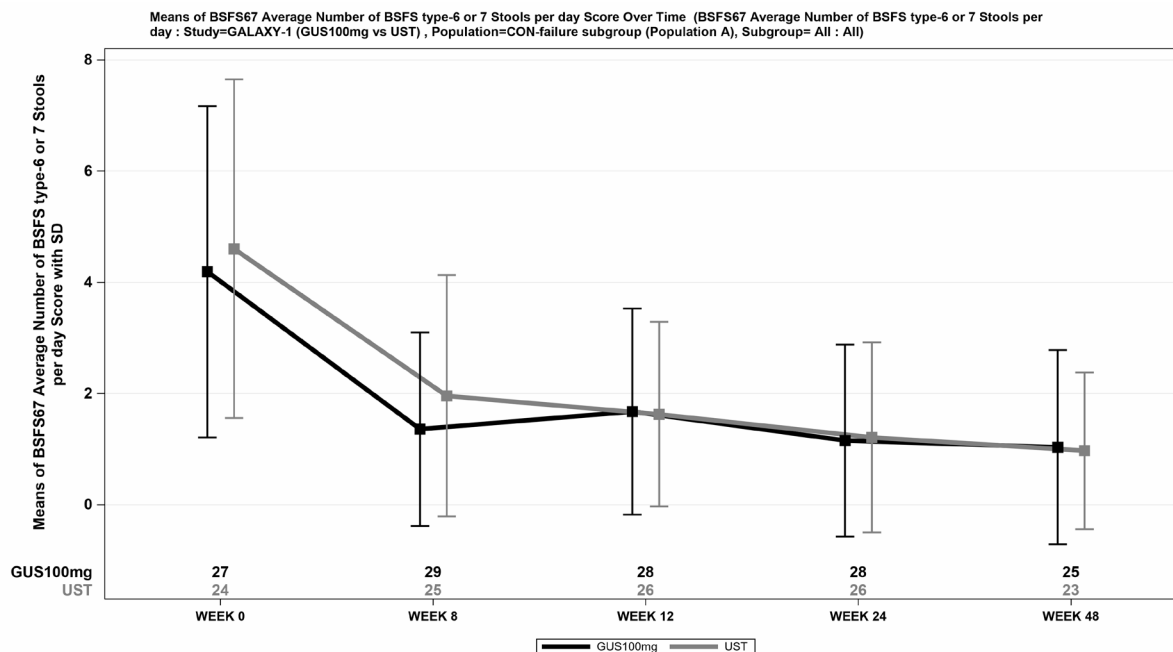
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BSFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Verlaufswerte – Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Die Verlaufswerte für den Endpunkt Bristol Stool Form Scale (BSFS) werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-165 und Tabelle 4-166 sowie Abbildung 4-67 und Abbildung 4-69, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-167 und Tabelle 4-168 sowie Abbildung 4-70 Abbildung 4-71, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-169 und Tabelle 4-170 sowie Abbildung 4-72 und Abbildung 4-73 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-171 und Tabelle 4-172 sowie Abbildung 4-74 und Abbildung 4-75 dargestellt.

GALAXI 1Tabelle 4-165: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	27	4,190	2,982	24	4,605	3,044
Woche 8	29	1,360	1,737	25	1,960	2,171
Woche 12	28	1,675	1,858	26	1,628	1,659
Woche 24	28	1,153	1,723	26	1,209	1,708
Woche 48	25	1,032	1,745	23	0,971	1,406
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (10)						



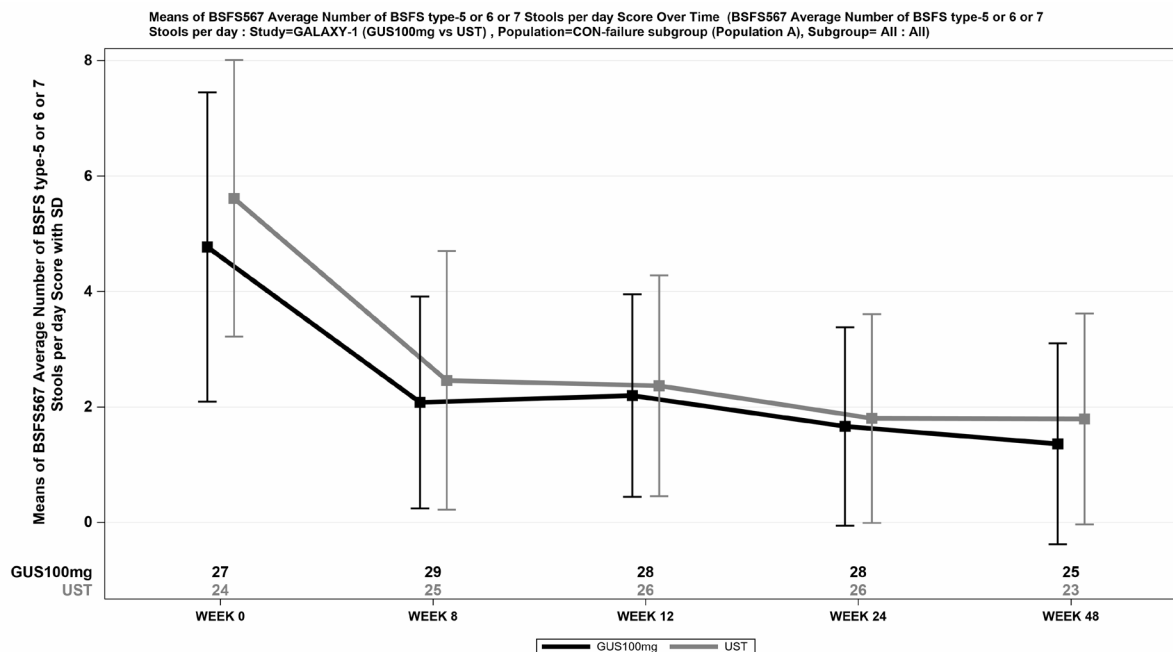
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-68: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS*
Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-166: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	27	4,771	2,679	24	5,611	2,395
Woche 8	29	2,078	1,836	25	2,457	2,238
Woche 12	28	2,196	1,757	26	2,364	1,917
Woche 24	28	1,661	1,721	26	1,802	1,812
Woche 48	25	1,360	1,738	23	1,792	1,828
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

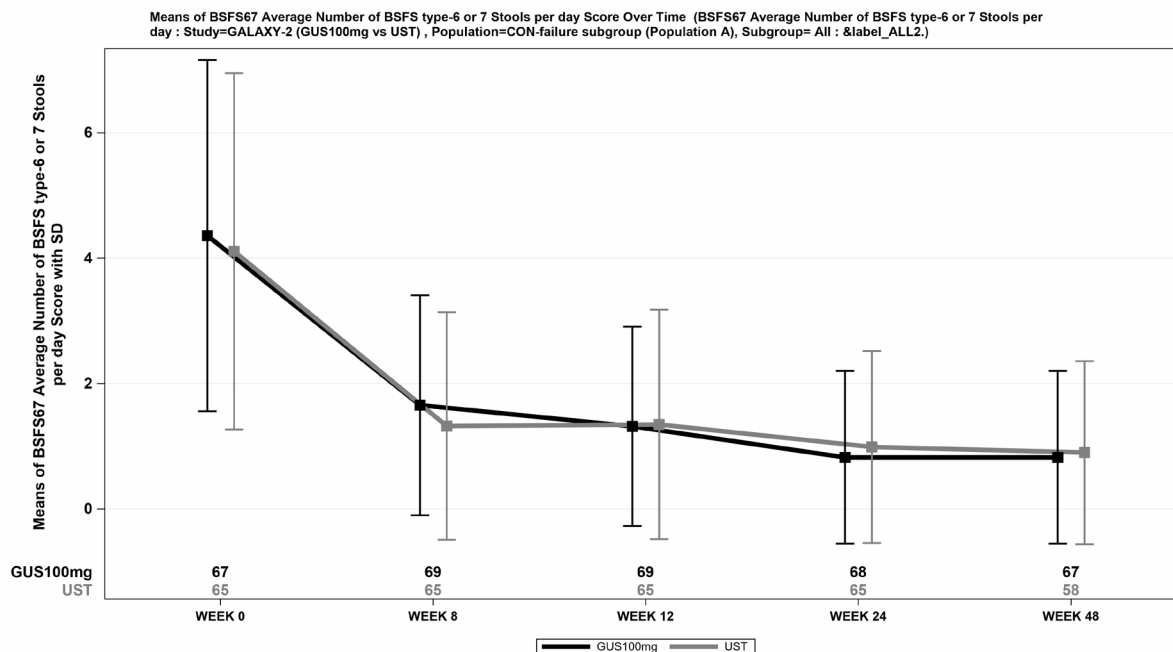
Abbildung 4-69: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS*
Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen für die Primäre
 Analysepopulation (GALAXI 1)

GALAXI 2

Tabelle 4-167: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	67	4,361	2,803	65	4,108	2,841
Woche 8	69	1,658	1,756	65	1,325	1,811
Woche 12	69	1,318	1,589	65	1,351	1,832
Woche 24	68	0,824	1,376	65	0,989	1,530
Woche 48	67	0,822	1,377	58	0,903	1,462

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
 Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

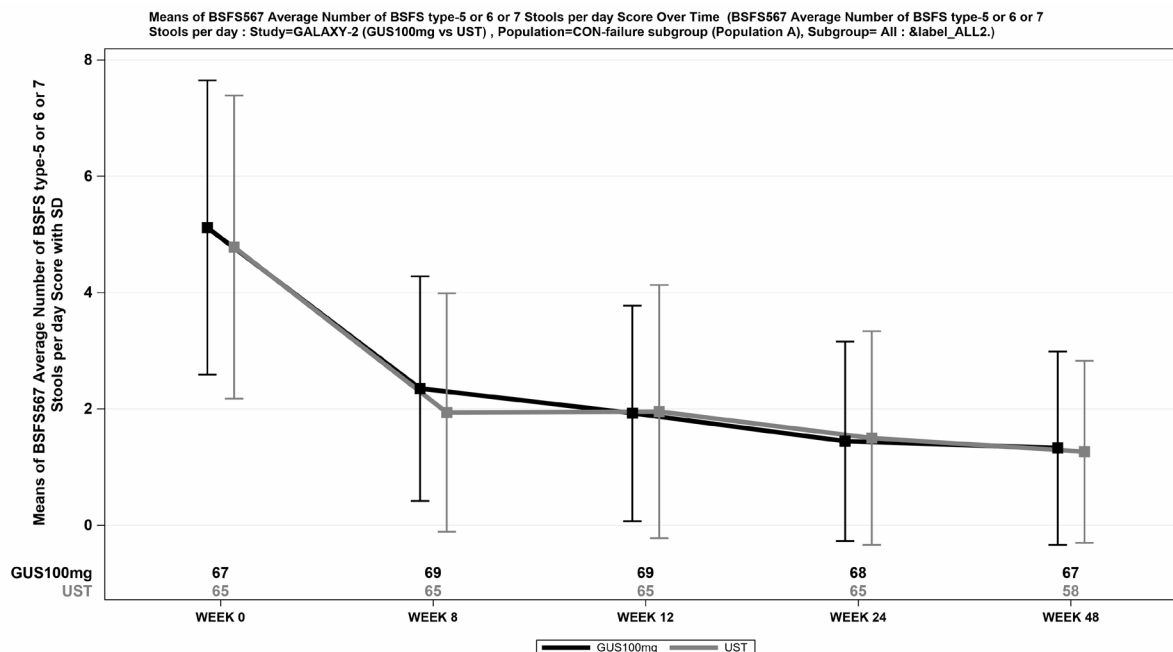
Quelle: (10)

Abbildung 4-70: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS*
Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-168: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	67	5,120	2,532	65	4,785	2,604
Woche 8	69	2,350	1,933	65	1,941	2,054
Woche 12	69	1,928	1,856	65	1,954	2,178
Woche 24	68	1,447	1,717	65	1,500	1,843
Woche 48	67	1,329	1,665	58	1,268	1,564

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
 Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-71: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (GALAXI 2)

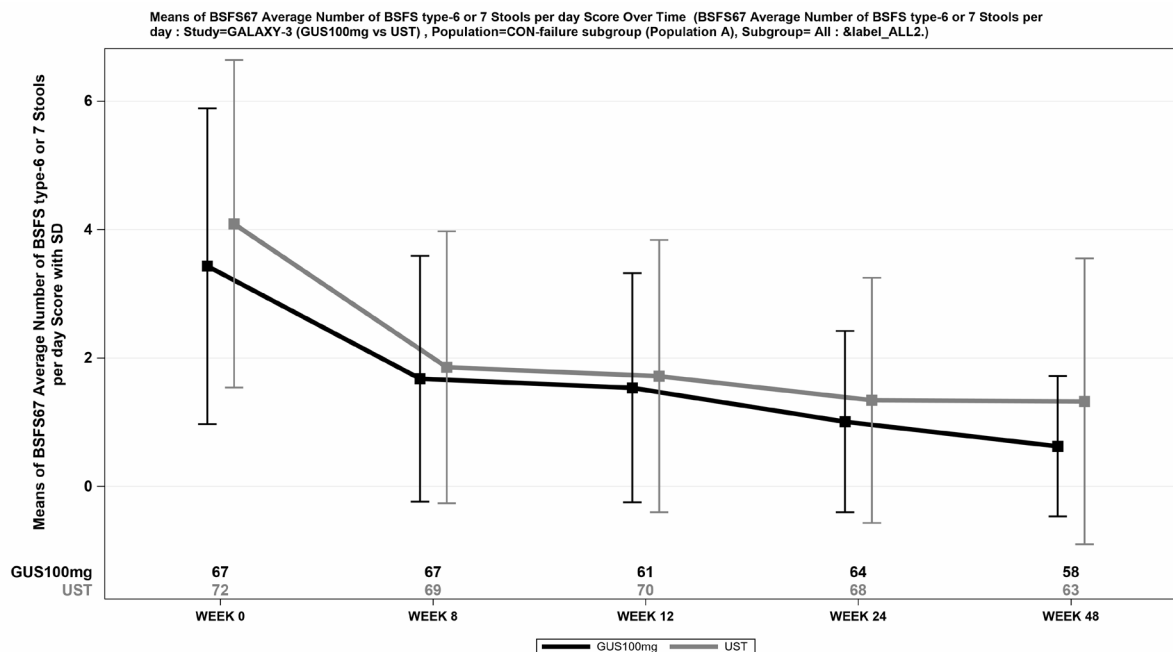
GALAXI 3

Tabelle 4-169: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	67	3,432	2,458	72	4,089	2,553
Woche 8	67	1,676	1,913	69	1,853	2,112
Woche 12	61	1,534	1,782	70	1,718	2,121
Woche 24	64	1,007	1,409	68	1,341	1,913
Woche 48	58	0,622	1,093	63	1,324	2,224

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

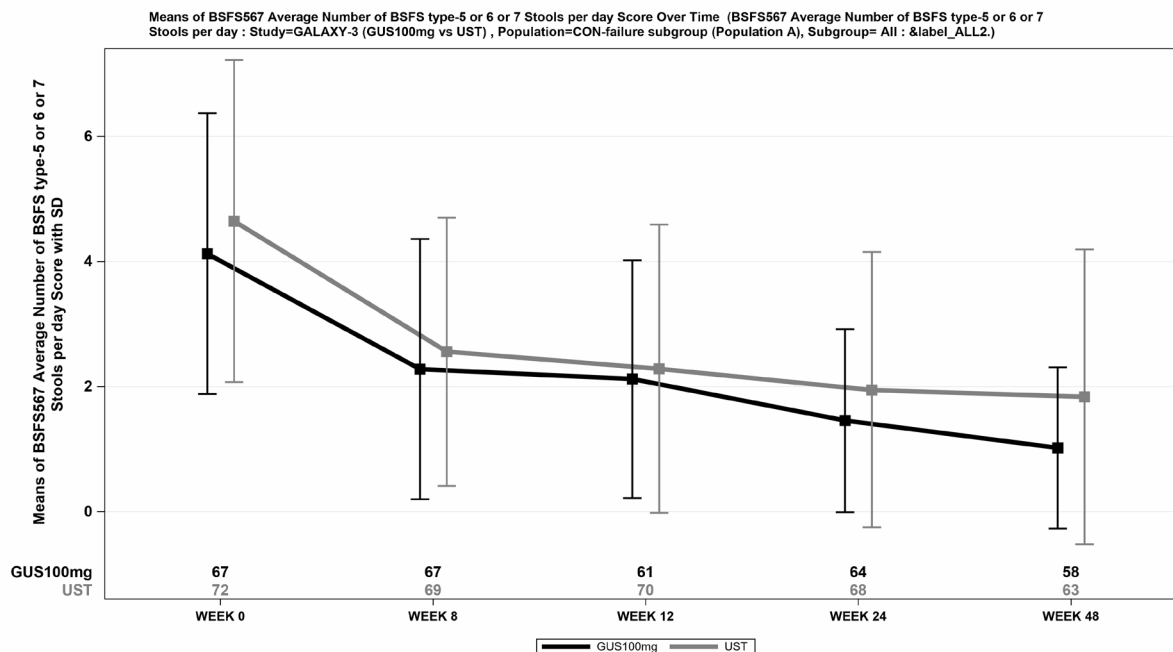
Abbildung 4-72: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS*
Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-170: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* *Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	67	4,124	2,248	72	4,646	2,574
Woche 8	67	2,279	2,084	69	2,557	2,145
Woche 12	61	2,121	1,904	70	2,283	2,306
Woche 24	64	1,455	1,466	68	1,946	2,200
Woche 48	58	1,020	1,289	63	1,837	2,355

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

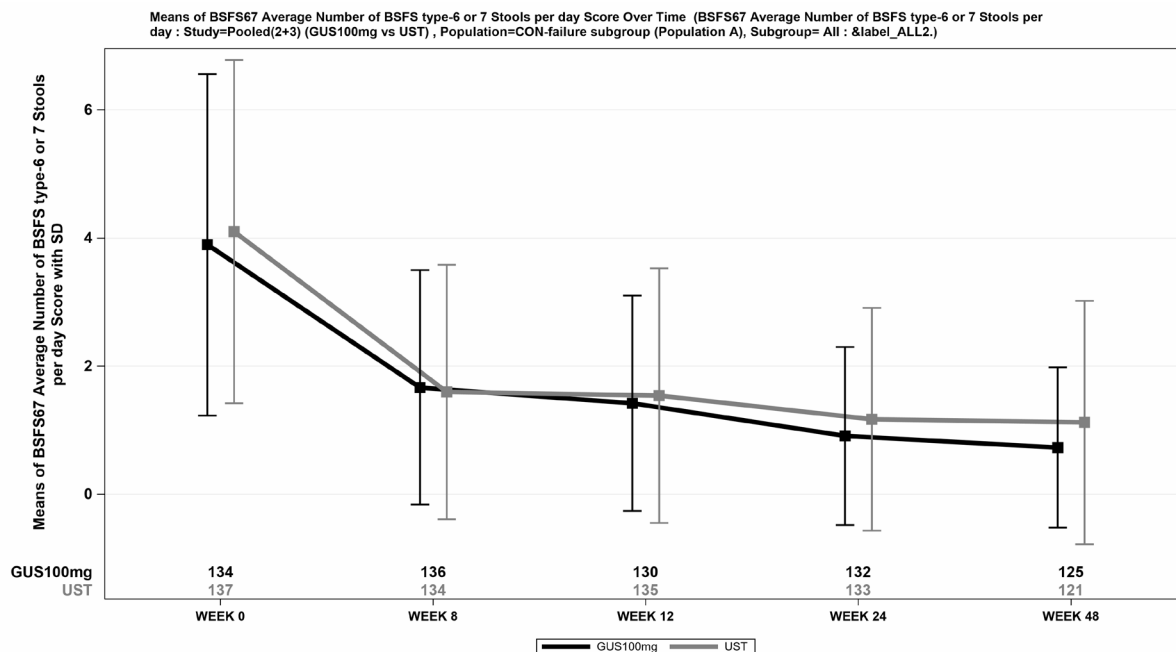
Quelle: (10)

Abbildung 4-73: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* Durchschnittliche tägliche Anzahl von *BSFS* Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-171: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS* Durchschnittliche tägliche Anzahl von *BSFS* Typ 6 oder 7 Stuhlgängen für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	134	3,897	2,668	137	4,098	2,683
Woche 8	136	1,667	1,828	134	1,597	1,982
Woche 12	130	1,419	1,679	135	1,541	1,988
Woche 24	132	0,912	1,390	133	1,169	1,739
Woche 48	125	0,729	1,252	121	1,122	1,902
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

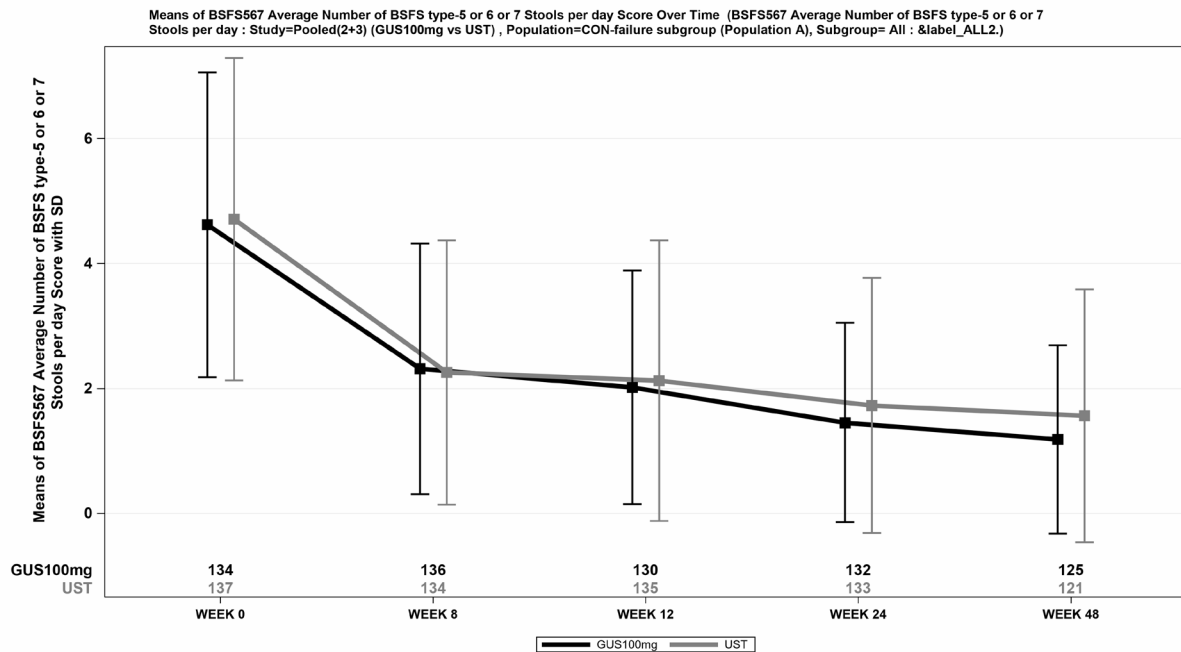
Abbildung 4-74: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-172: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	134	4,622	2,437	137	4,712	2,580
Woche 8	136	2,315	2,001	134	2,258	2,116
Woche 12	130	2,019	1,874	135	2,124	2,243
Woche 24	132	1,451	1,594	133	1,728	2,038
Woche 48	125	1,186	1,504	121	1,565	2,027

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-75: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *BSFS*
Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen für die ITT
 Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Morbidität – *Bristol Stool Form Scale (BSFS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$					
GALAXI 1	11/29 (37,9%)	12/26 (46,2%)	0,70 [0,22; 2,20] p=0,5487	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5446	-7,60% [-32,20%; 17,00%] p=0,5428
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$					
GALAXI 1	12/29 (41,4%)	14/26 (53,8%)	0,59 [0,19; 1,81] p=0,3609	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3541	-11,90% [-36,90%; 13,10%] p=0,3492
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (46,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (41,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (53,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*GALAXI 2 und GALAXI 3*Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Morbidität – *Bristol Stool Form Scale (BSFS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$					
GALAXI 2	34/70 (48,6%)	25/68 (36,8%)	1,60 [0,81; 3,16] p=0,1682	1,31 [0,88; 1,95] p=0,1802	11,50% [-5,00%; 27,90%] p=0,1726
GALAXI 3	23/70 (32,9%)	29/72 (40,3%)	0,75 [0,38; 1,47] p=0,3887	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4051	-6,90% [-23,00%; 9,30%] p=0,4039
Gepoolt G2/G3	57/140 (40,7%)	54/140 (38,6%)	1,10 [0,68; 1,78] p=0,7047	1,06 [0,79; 1,41] p=0,7066	2,20% [-9,10%; 13,50%] p=0,7066
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$					
GALAXI 2	38/70 (54,3%)	26/68 (38,2%)	1,86 [0,95; 3,67] p=0,0674	1,41 [0,97; 2,05] p=0,0743	15,60% [-1,00%; 32,20%] p=0,0653
GALAXI 3	23/70 (32,9%)	32/72 (44,4%)	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1521	0,74 [0,48; 1,13] p=0,1644	-11,70% [-28,00%; 4,50%] p=0,1579
Gepoolt G2/G3	61/140 (43,6%)	58/140 (41,4%)	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7505	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7493	1,90% [-9,60%; 13,30%] p=0,7497
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder >300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder >12), und die 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: BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); 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; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (36,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (40,7%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (38,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

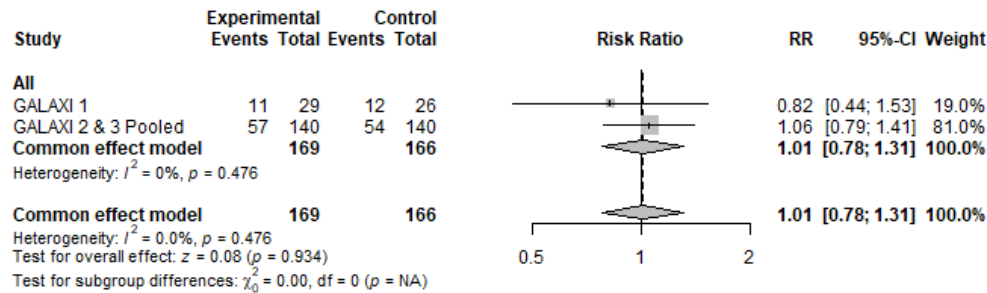
Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (54,3%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (38,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (43,6%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (41,4%). 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.

BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$ - Gesamtpopulation - RR

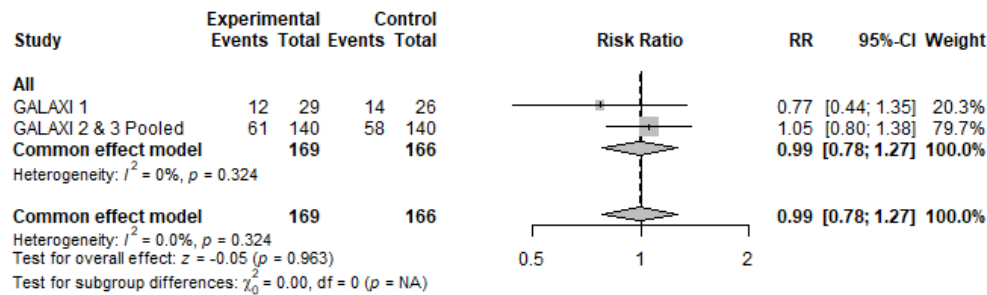


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,476$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-76 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,01 [0,78; 1,31] ($p=0,934$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$ - Gesamtpopulation - RR

Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-77: Meta-Analyse für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,324$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-77 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,99 [0,78; 1,27] ($p=0,963$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.11 Morbidität - Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)

Tabelle 4-175: Operationalisierung von AP-NRS

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Die <i>Abdominal Pain Numeric Rating Scale</i> (AP-NRS) ist eine eindimensionale und selbstberichtete Bewertungsskala zur Beurteilung der Intensität abdomineller Schmerzen (AP). In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden abdominelle Schmerzen zusätzlich zu der der entsprechenden CDAI-Komponente (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) mithilfe der AP-NRS über das täglich geführte Patiententagebuch von Woche 0 bis Woche 48 erhoben. Die AP-NRS umfasst insgesamt 11 Punkte (0-10), um die Intensität von Bauchschmerzen zu bewerten. Höhere Punktzahlen weisen auf eine größere Schwere und Intensität der Schmerzen hin. Dabei wird jeweils die Punktzahl ausgewählt, die den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden am besten widerspiegelt. Zur Auswertung abdomineller Schmerzen wird vor jedem Studienbesuch ein Mittelwert aus den dokumentierten Schmerzzintensitäten der vorangegangenen 7 Tage berechnet. Wenn weniger als 4 Tage vor dem geplanten Besuch als Bewertungsgrundlage zur Verfügung stehen, kann kein durchschnittlicher täglicher Wert für abdominelle Schmerzen berechnet werden. Die Zeitpunkte für die Erhebung des AP-NRS sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Im vorliegenden Dossier werden für die AP-NRS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>AP-NRS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 2	Die <i>Abdominal Pain Numeric Rating Scale</i> (AP-NRS) ist eine eindimensionale und selbstberichtete Bewertungsskala zur Beurteilung der Intensität abdomineller Schmerzen (AP). In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden abdominelle Schmerzen zusätzlich zu der der entsprechenden CDAI-Komponente (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) mithilfe der AP-NRS über das täglich geführte Patiententagebuch von Woche 0 bis Woche 48 erhoben. Die AP-NRS umfasst insgesamt 11 Punkte (0-10), um die Intensität von Bauchschmerzen zu bewerten. Höhere Punktzahlen weisen auf eine größere Schwere und Intensität der Schmerzen hin. Dabei wird jeweils die Punktzahl ausgewählt, die den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden am besten widerspiegelt. Zur Auswertung abdomineller Schmerzen wird vor jedem Studienbesuch ein Mittelwert aus den dokumentierten Schmerzzintensitäten der vorangegangenen 7 Tage berechnet. Wenn weniger als 4 Tage vor dem geplanten Besuch als Bewertungsgrundlage zur Verfügung stehen, kann kein durchschnittlicher täglicher Wert für abdominelle Schmerzen berechnet werden. Die Zeitpunkte für die Erhebung des AP-NRS sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend)

Studie	Operationalisierung
	Im vorliegenden Dossier werden für die AP-NRS 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse wird eine Responderanalyse zu Woche 48 durchgeführt: • <i>AP-NRS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte zu Woche 48 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *AP-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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *AP-NRS* in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-177. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 88%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *AP-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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip.

Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *AP-NRS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-178 (GALAXI 2), Tabelle 4-179 (GALAXI 3) und Tabelle 4-180 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 95% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 96%). Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 86% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

*GALAXI 1*Tabelle 4-177: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *AP NRS*) für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	26 (89,7%)	26	23 (88,5%)	29	26 (98,7%)	26	23 (88,5%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	24 (92,3%)	29	29 (100,0%)	26	24 (92,3%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	23 (95,8%)	29	25 (86,2%)	26	23 (88,5%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-178: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	67 (95,7%)	68	66 (97,1%)	70	67 (95,7%)	68	66 (97,1%)
Woche 8	70	69 (98,6%)	67	65 (97,0%)	70	69 (98,6%)	68	65 (95,6%)
Woche 12	70	68 (97,1%)	67	65 (97,0%)	70	69 (98,6%)	68	65 (95,6%)
Woche 24	69	68 (98,6%)	64	64 (100,0%)	70	68 (97,1%)	68	65 (95,6%)
Woche 48	67	66 (98,5%)	60	59 (98,3%)	70	66 (94,3%)	68	59 (86,8%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-179: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	72 (100,0%)	70	68 (97,1%)	72	72 (100,0%)
Woche 8	69	66 (95,7%)	71	69 (97,2%)	70	66 (94,3%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	69 (98,6%)	70	66 (94,3%)	72	70 (97,2%)
Woche 24	63	63 (100,0%)	69	68 (98,6%)	70	64 (91,4%)	72	68 (94,4%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	64 (98,5%)	70	58 (82,9%)	72	64 (88,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-180: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	135 (96,4%)	140	138 (98,6%)	140	135 (96,4%)	140	138 (98,6%)
Woche 8	139	135 (97,1%)	138	134 (97,1%)	140	135 (96,4%)	140	134 (95,7%)
Woche 12	138	133 (96,4%)	137	134 (97,8%)	140	135 (96,4%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	131 (99,2%)	133	132 (99,2%)	140	132 (94,3%)	140	133 (95,0%)
Woche 48	126	124 (98,4%)	125	123 (98,4%)	140	124 (88,6%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

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

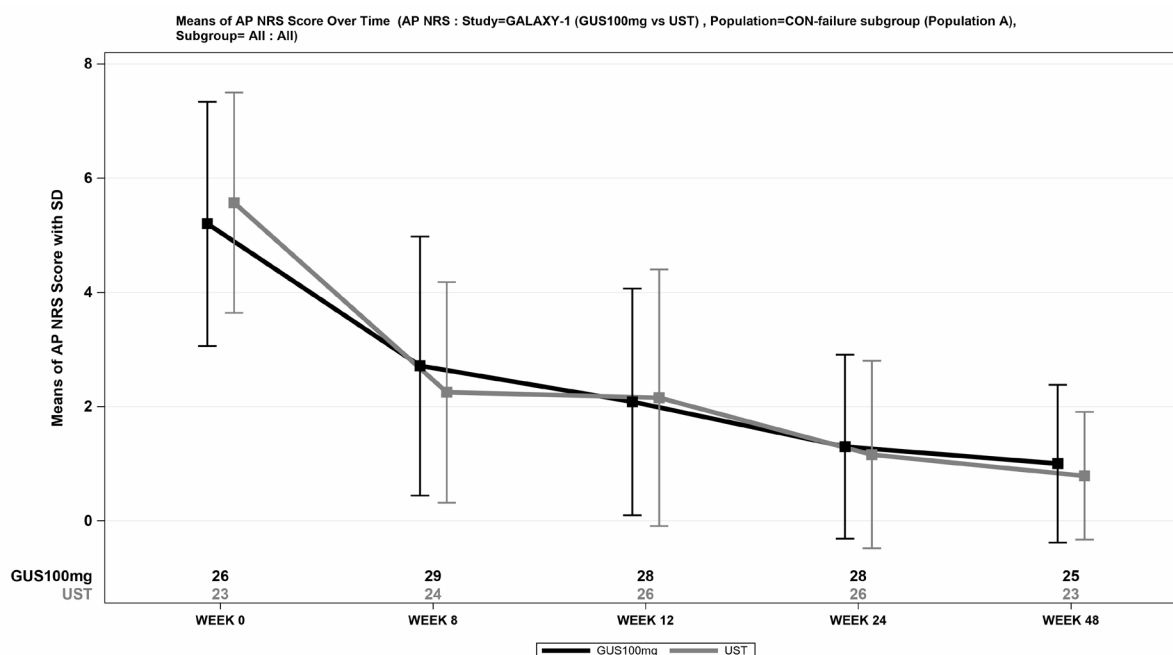
Verlaufswerte – Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)* werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-181 und Abbildung 4-78, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-182 und Abbildung 4-79, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-183 und Abbildung 4-80 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-184 und Abbildung 4-81 dargestellt.

*GALAXI 1*Tabelle 4-181: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	26	5,201	2,141	23	5,573	1,930
Woche 8	29	2,714	2,269	24	2,250	1,928
Woche 12	28	2,084	1,988	26	2,154	2,247
Woche 24	28	1,301	1,611	26	1,159	1,643
Woche 48	25	1,001	1,381	23	0,789	1,123

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

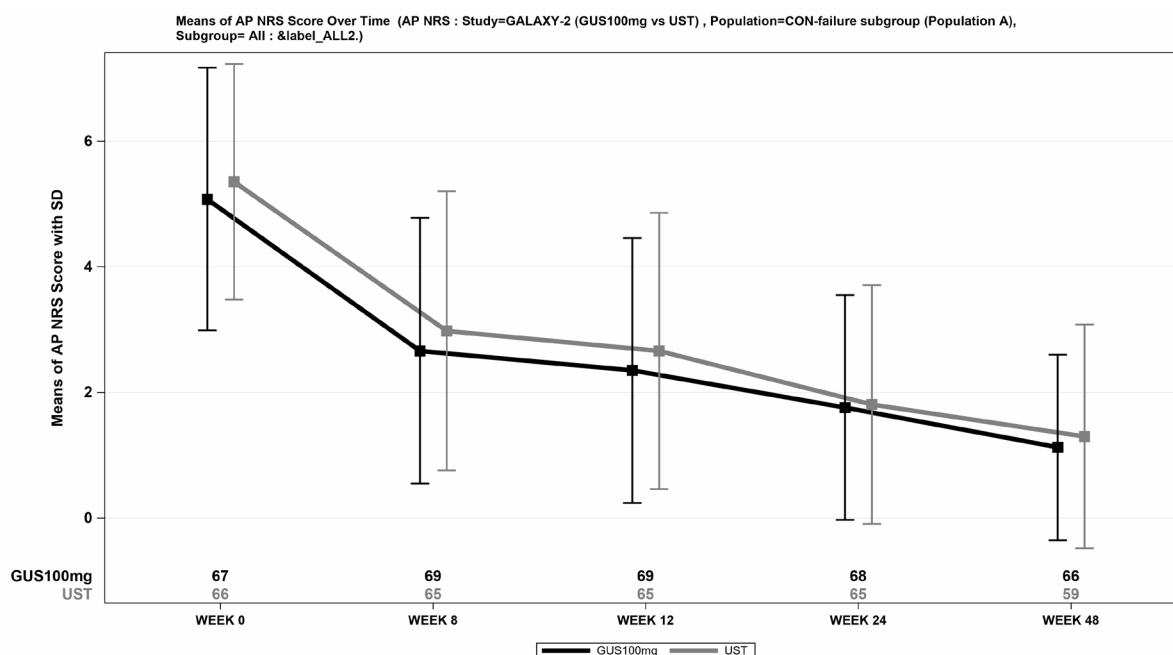
Quelle: (10)

Abbildung 4-78: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

*GALAXI 2*Tabelle 4-182: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	67	5,076	2,090	66	5,356	1,872
Woche 8	69	2,663	2,114	65	2,977	2,220
Woche 12	69	2,350	2,110	65	2,659	2,199
Woche 24	68	1,757	1,791	65	1,809	1,896
Woche 48	66	1,126	1,477	59	1,300	1,783

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

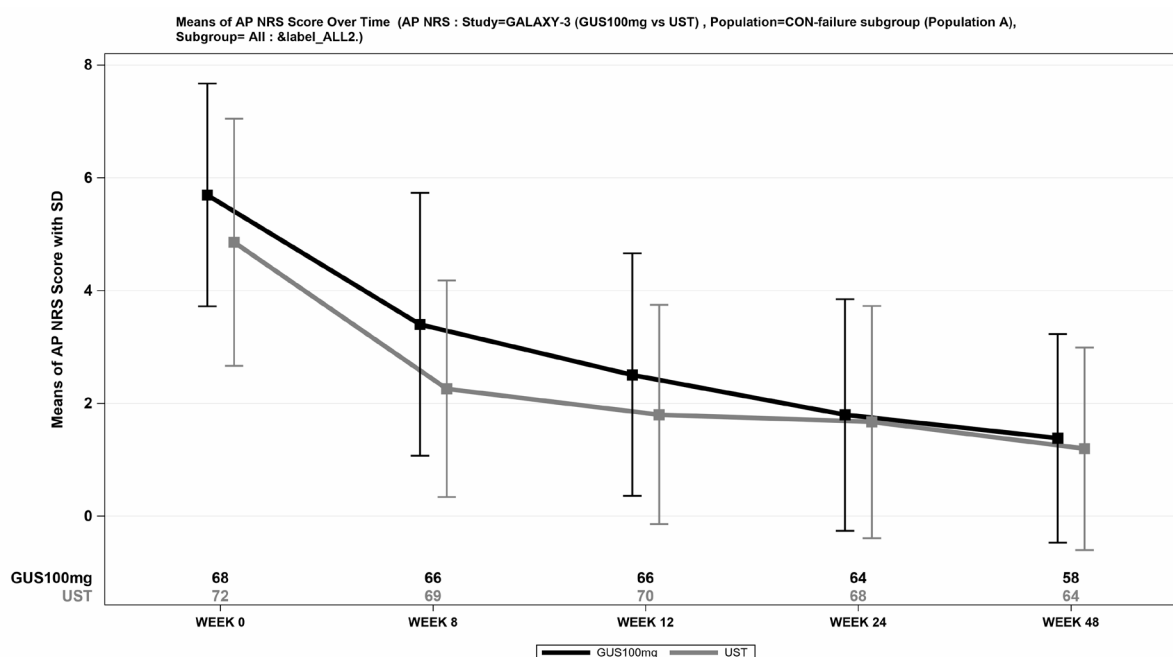
Quelle: (10)

Abbildung 4-79: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (GALAXI 2)

*GALAXI 3*Tabelle 4-183: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	5,696	1,972	72	4,860	2,188
Woche 8	66	3,398	2,327	69	2,256	1,920
Woche 12	66	2,506	2,151	70	1,802	1,944
Woche 24	64	1,797	2,056	68	1,671	2,058
Woche 48	58	1,382	1,849	64	1,196	1,798

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

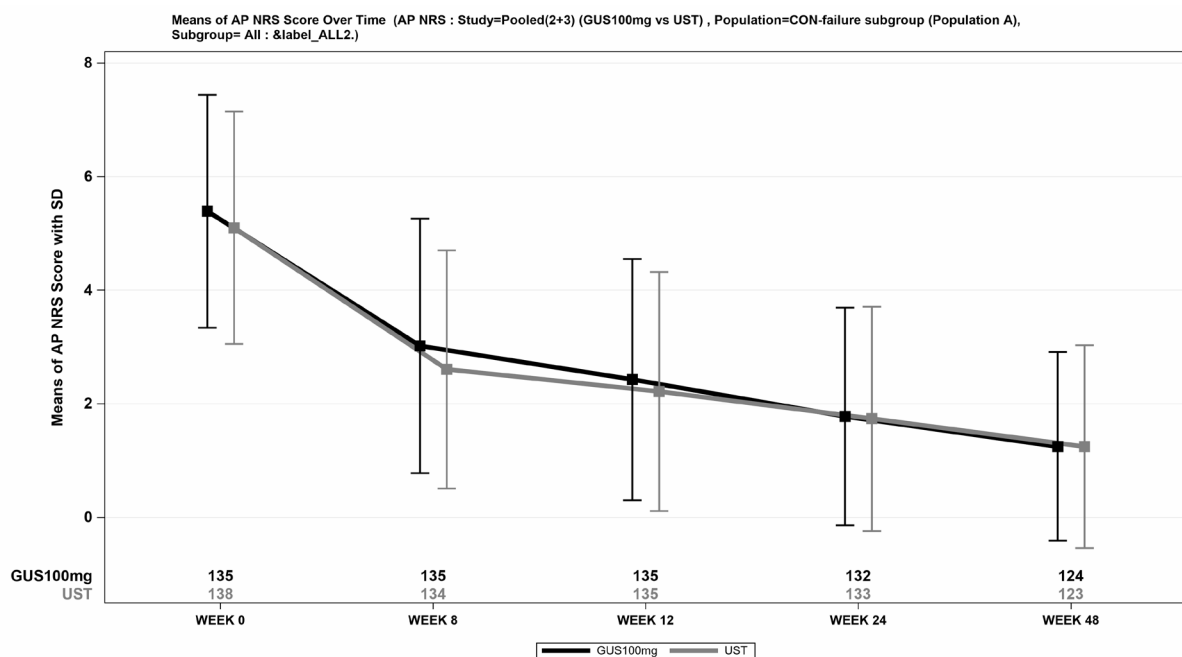
Quelle: (10)

Abbildung 4-80: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3Tabelle 4-184: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	135	5,388	2,047	138	5,097	2,051
Woche 8	135	3,022	2,243	134	2,606	2,094
Woche 12	135	2,426	2,123	135	2,214	2,108
Woche 24	132	1,777	1,917	133	1,739	1,974
Woche 48	124	1,246	1,660	123	1,246	1,784

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-81: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *AP-NRS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

GALAXI 1Tabelle 4-185: Ergebnisse für die Morbidität – *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
AP-NRS MCID ≥ 3					
GALAXI 1	15/29 (51,7%)	18/26 (69,2%)	0,48 [0,16; 1,45] p=0,1957	0,75 [0,48; 1,16] p=0,1910	-17,40% [-42,80%; 8,00%] p=0,1793
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *AP-NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (51,7%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (69,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-186: Ergebnisse für die Morbidität – *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
AP-NRS MCID ≥ 3					
GALAXI 2	40/70 (57,1%)	42/68 (61,8%)	0,82 [0,42; 1,62] p=0,5774	0,92 [0,70; 1,22] p=0,5749	-4,80% [-21,30%; 11,80%] p=0,5745
GALAXI 3	38/70 (54,3%)	36/72 (50,0%)	1,17 [0,59; 2,31] p=0,6526	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6478	3,70% [-12,30%; 19,70%] p=0,6499
Gepoolt G2/G3	78/140 (55,7%)	78/140 (55,7%)	0,99 [0,61; 1,59] p=0,9580	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9575	-0,30% [-11,80%; 11,20%] p=0,9577
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)					

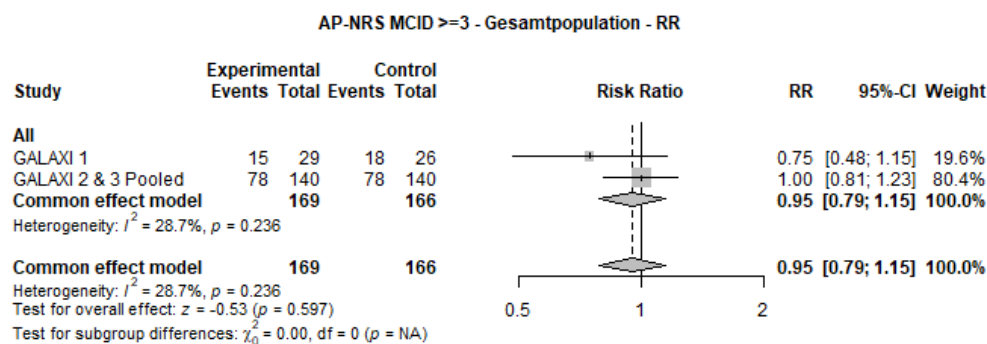
Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *AP-NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (57,1%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (61,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *AP-NRS MCID ≥ 3* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (54,3%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der

Analyse des Endpunktes *AP-NRS MCID* ≥ 3 im Behandlungsarm 78 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (55,7%). 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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für den Endpunkt *AP-NRS MCID* ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *AP-NRS MCID* ≥ 3 liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,236$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-82 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,95 [0,79; 1,15] ($p=0,597$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.12 Morbidität – (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

Tabelle 4-187: Operationalisierung von (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen wurden im Rahmen der Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfasst und im eCRF dokumentiert. Da im eCRF der Studie GALAXI 1 der Zusammenhang zwischen MC und der Hospitalisierung bzw. des Aufsuchens einer Notaufnahme nicht erfasst wurde, wird für diese Studie entsprechend des SAPs die Gesamtrate der Hospitalisierungen ausgewertet. Die Zeitpunkte für die Erhebung von (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS. Für die statistische Analyse werden die folgenden Analysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Gesamtrate des Aufsuchens einer Notaufnahme/Hospitalisierungen (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus jeglichen Gründen bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden (einschließlich Operationen). • <i>Zeit bis zum ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen) bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung (einschließlich Operationen). • <i>MC-bedingte medizinische Interventionen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 einen MC-bedingten medizinischen Intervention. • <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten medizinischen Intervention bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten medizinischen Intervention. • <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. • <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation. Die statistische Auswertung der binären Endpunkte 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). Die statistische Auswertung der Time-to-Event Analysen umfasst die Darstellung des Hazard Ratios stratifiziert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen inklusive 95 % - KI und p-Wert. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 2	(MC-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 (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen im Rahmen der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population. Für die statistische Analyse werden die folgenden Analysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>MC-bedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme/Hospitalisierungen und/oder MC-bedingten Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die aus MC-bedingt bis Woche 48 eine Notaufnahme aufgesucht haben bzw. hospitalisiert wurden und/oder MC-bedingt operiert wurden. • <i>Zeit bis zum ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten MC-bedingten Aufsuchen einer Notaufnahme/der ersten MC-bedingten Hospitalisierung und/oder der ersten MC-bedingten Operation. • <i>MC-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 einen MC-bedingt hospitalisiert wurden. Hospitalisierungen sind definiert als „stationäre Aufnahme ins Krankenhaus“ („<i>Hospital Inpatient Department</i>“) oder „Intensivstation“ („<i>Intensive Care Unit</i>“), entsprechend der Dokumentation im eCRF-Bogen zu Kontakten mit ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen („<i>Medical Encounters Inpatient/Outpatient</i>“). • <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Hospitalisierung. Hospitalisierungen sind definiert als „stationäre Aufnahme ins Krankenhaus“ („<i>Hospital Inpatient Department</i>“) oder „Intensivstation“ („<i>Intensive Care Unit</i>“), entsprechend der Dokumentation im eCRF-Bogen zu Kontakten mit ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen („<i>Medical Encounters Inpatient/Outpatient</i>“). • <i>MC-bedingte Operationen bis Woche 48:</i> Der Anteil der Studienteilnehmer pro Studienarm, die bis Woche 48 MC-bedingt operiert wurden. • <i>Zeit bis zur ersten MC-bedingten Operation bis Woche 48:</i> Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der ersten MC-bedingten Operation 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). Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Die statistische Auswertung der Time-to-Event Analysen umfasst die Darstellung des Hazard Ratios stratifiziert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen inklusive 95 % - KI und p-Wert. Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und die Ereignisrate zu definierten Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zu Woche 48 zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Woche 48 abbrechen werden zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
Abkürzungen: eCRF: elektronisches Fallberichtsfomular (electronic Case Report Form); FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (MC-bedingte) 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte (MC-bedingte) 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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert.

Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte (*MC-bedingte*) *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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (MC-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.

GALAXI 1

Tabelle 4-189: Ergebnisse für die Morbidität – (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

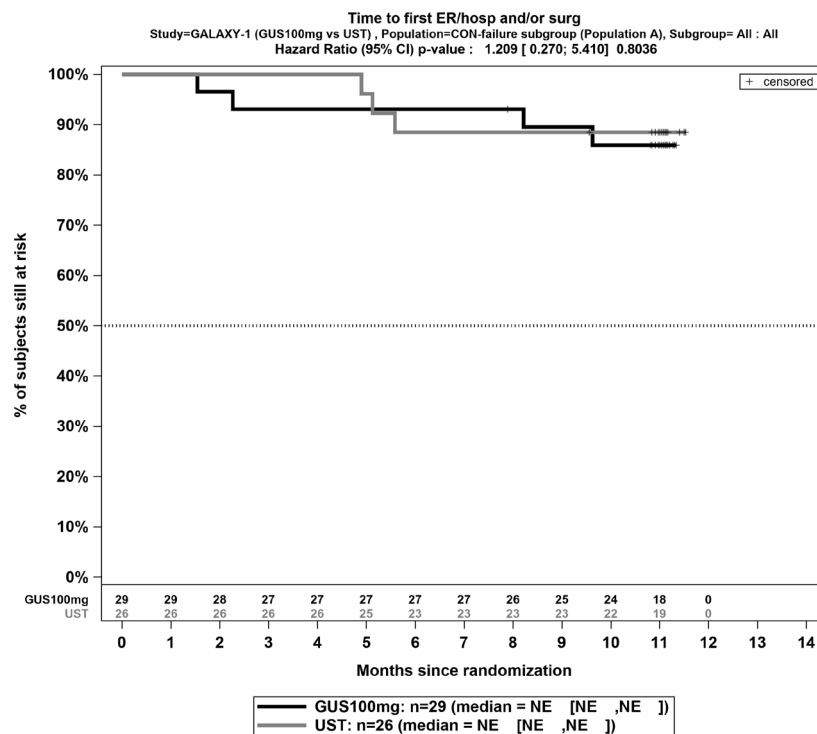
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation				
GALAXI 1	Guselkumab	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,27; 5,41] p=0,8036
	Ustekinumab	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zu einer MC-bedingten Prozedur				
GALAXI 1	Guselkumab	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Ustekinumab	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)				
GALAXI 1	Guselkumab	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Ustekinumab	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	

a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit dem Stratifizierungsfaktor CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein HR<0 zeigt einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: (10)

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (13,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (11,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,27; 5,41]; p=0,8036).

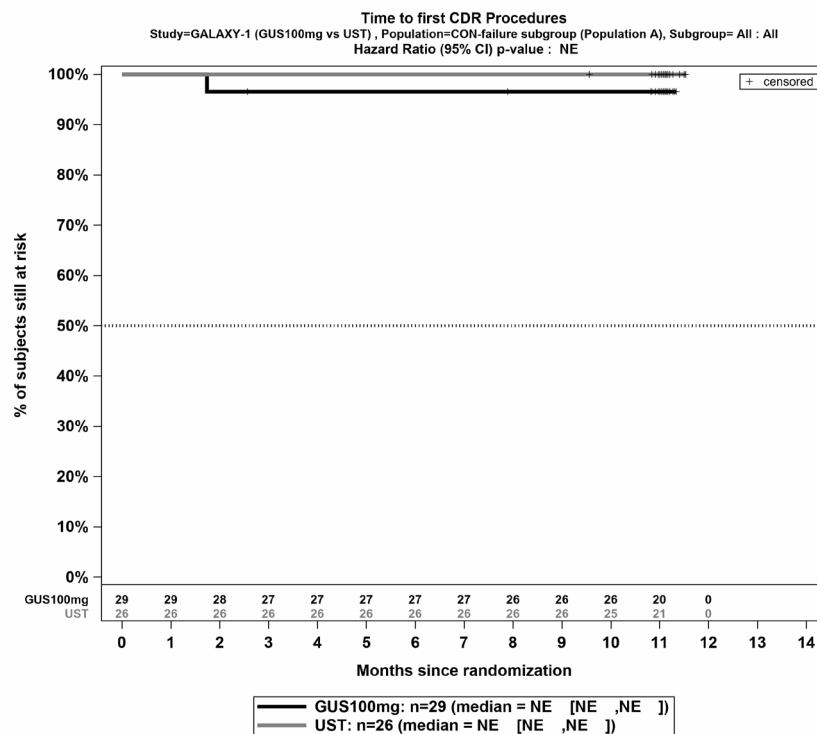


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zu einer MC-bedingten Prozedur* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

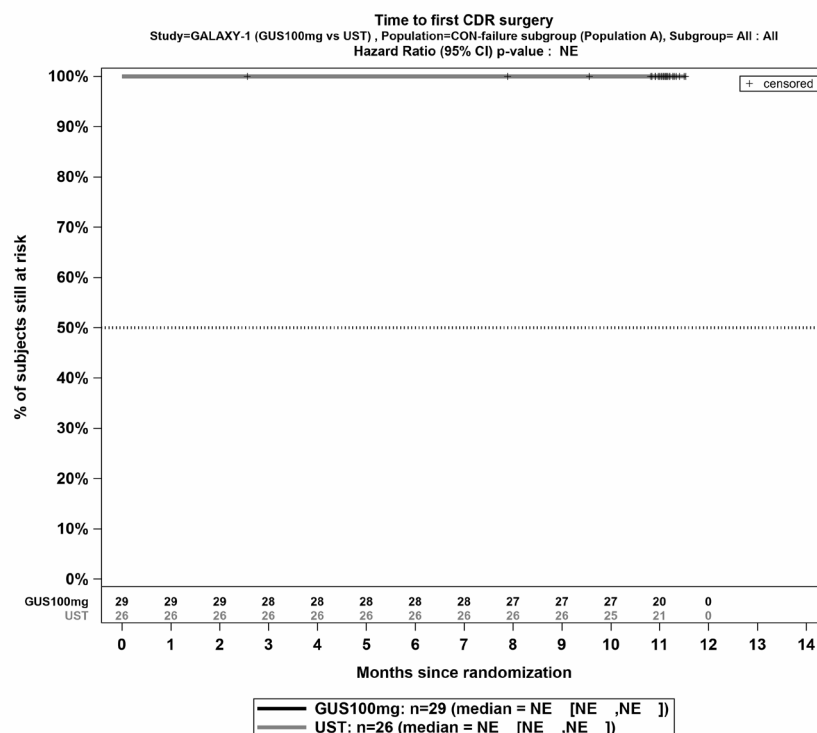


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt *Zeit bis zu einer MC-bedingten Prozedur*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 1 für den Endpunkt *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)*

Tabelle 4-190: Ergebnisse für die Morbidität – *Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen (MC-bedingt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation					
GALAXI 1	4/29 (13,8%)	3/26 (11,5%)	1,22 [0,25; 6,03] p=0,8101	1,19 [0,29; 4,81] p=0,8074	2,20% [-15,40%; 19,80%] p=0,8064
MC-bedingte medizinische Intervention					
GALAXI 1	1/29 (3,4%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [-3,20%; 10,20%] p=0,3041
Operation (MC-bedingt)					
GALAXI 1	0/29 (0,0%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PAS: Population As Specified; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (13,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (11,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MC-bedingte medizinische Intervention* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,4 %) 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 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Operation (MC-bedingt)* 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-191: Ergebnisse für die Morbidität – (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b	HR [95%-KI] p-Wert c
Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)				
GALAXI 2	Guselkumab	3/70 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,16; 3,20] p=0,6594
	Ustekinumab	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	
GALAXI 3	Guselkumab	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,33; 3,17] p=0,9714
	Ustekinumab	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	
Gepoolt G2/G3	Guselkumab	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7679
	Ustekinumab	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)				
GALAXI 2	Guselkumab	3/70 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,16; 3,20] p=0,6594
	Ustekinumab	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	
GALAXI 3	Guselkumab	5/70 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,30; 3,62] p=0,9457
	Ustekinumab	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	
Gepoolt G2/G3	Guselkumab	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,33; 2,25] p=0,7688
	Ustekinumab	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	
Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)				
GALAXI 2	Guselkumab	0/70 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984
	Ustekinumab	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	
GALAXI 3	Guselkumab	1/70 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,09] p=0,9668
	Ustekinumab	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	

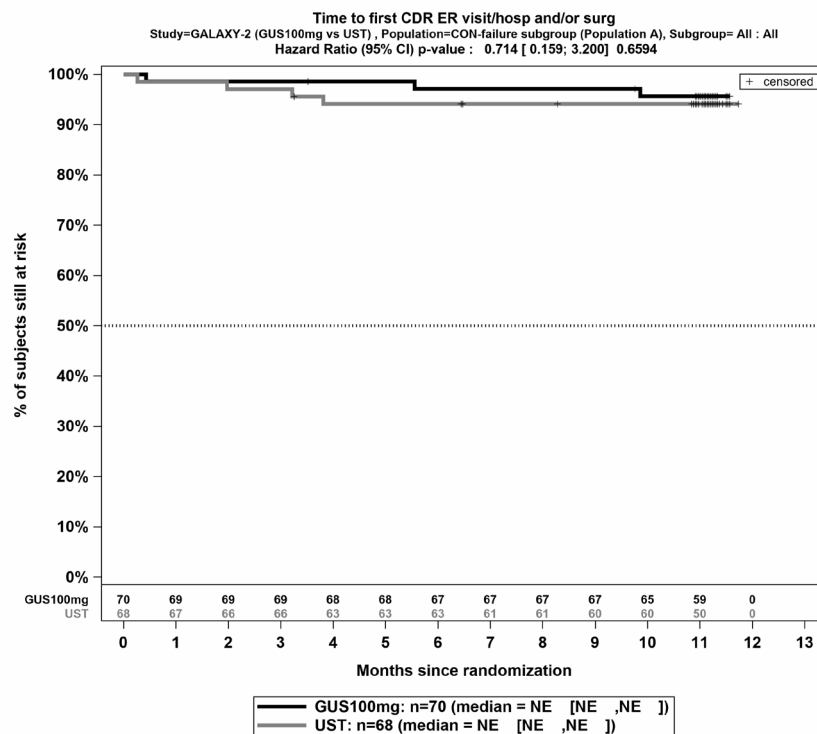
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b	HR [95%-KI] p-Wert c
Gepoolt G2/G3	Guselkumab	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,36] p=0,5538
	Ustekinumab	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	

a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein HR<0 zeigt einen Vorteil für Guselkumab an.

Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score

Quelle: (10)

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,71$ [0,16; 3,20]; $p=0,6594$).

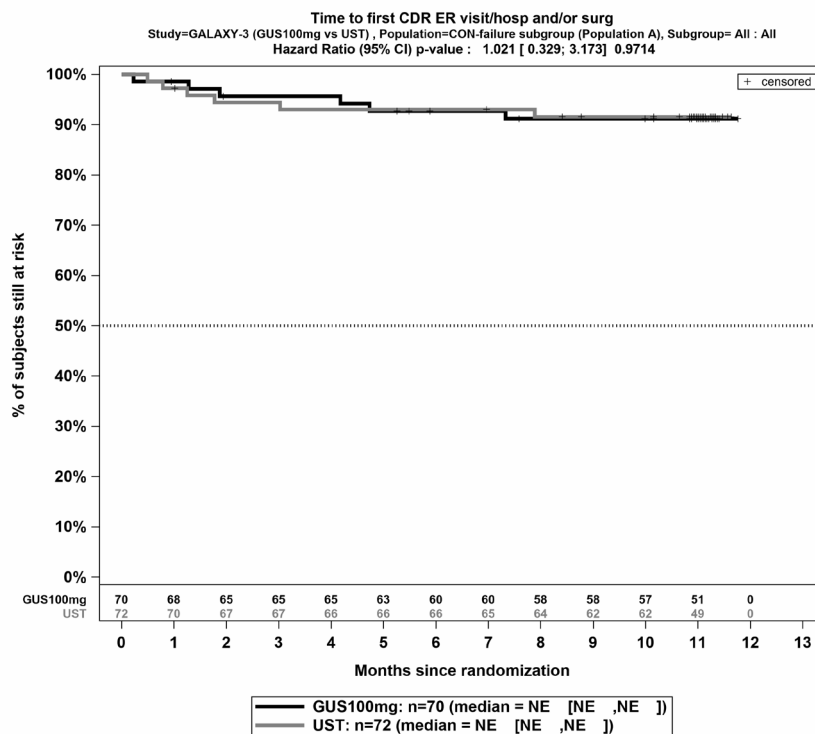


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,33; 3,17]; p=0,9714).

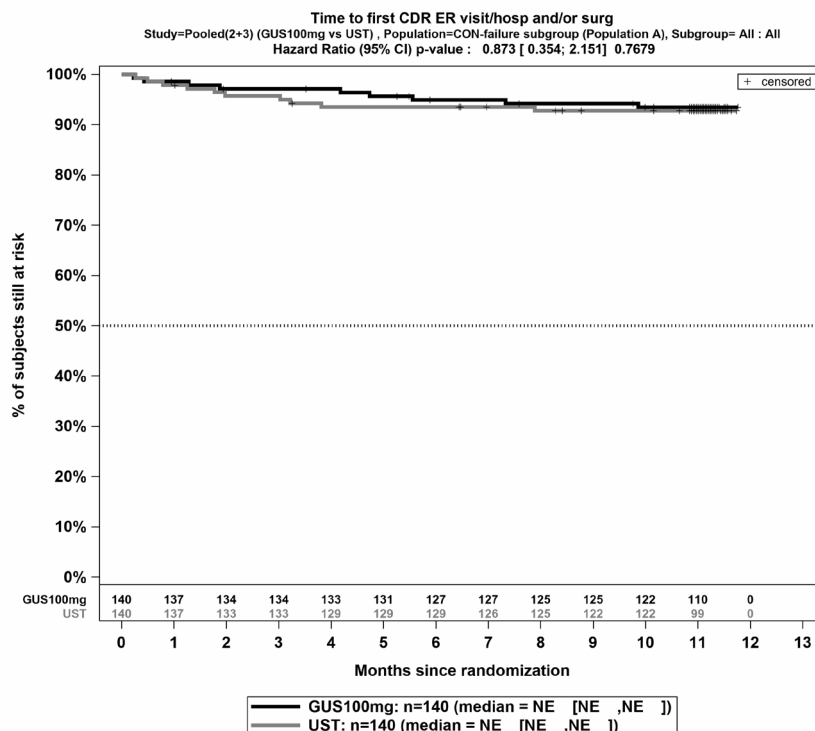


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,4%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (7,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,35; 2,15]; p=0,7679).

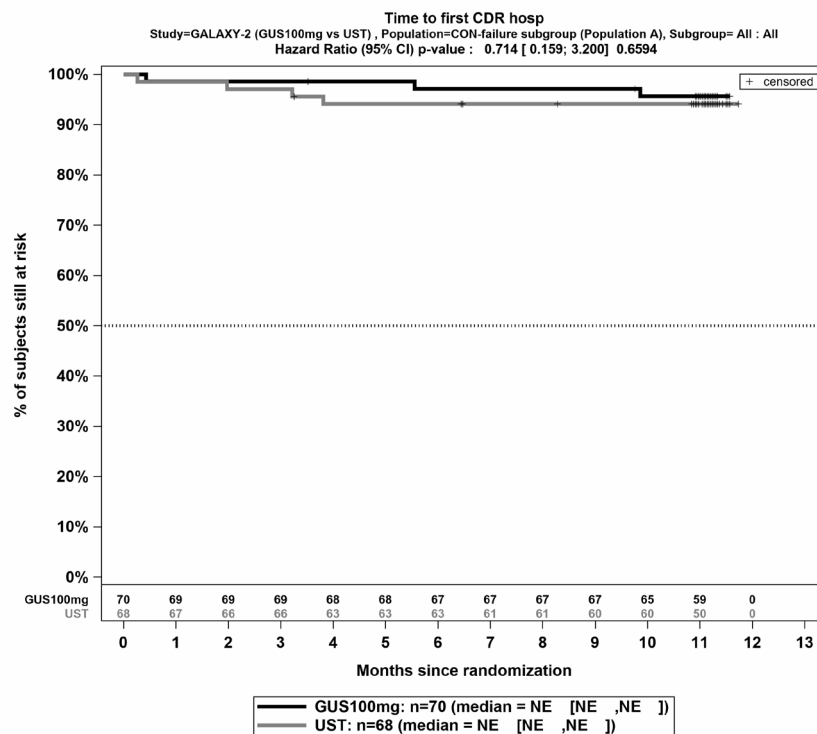


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,16; 3,20]; p=0,6594).

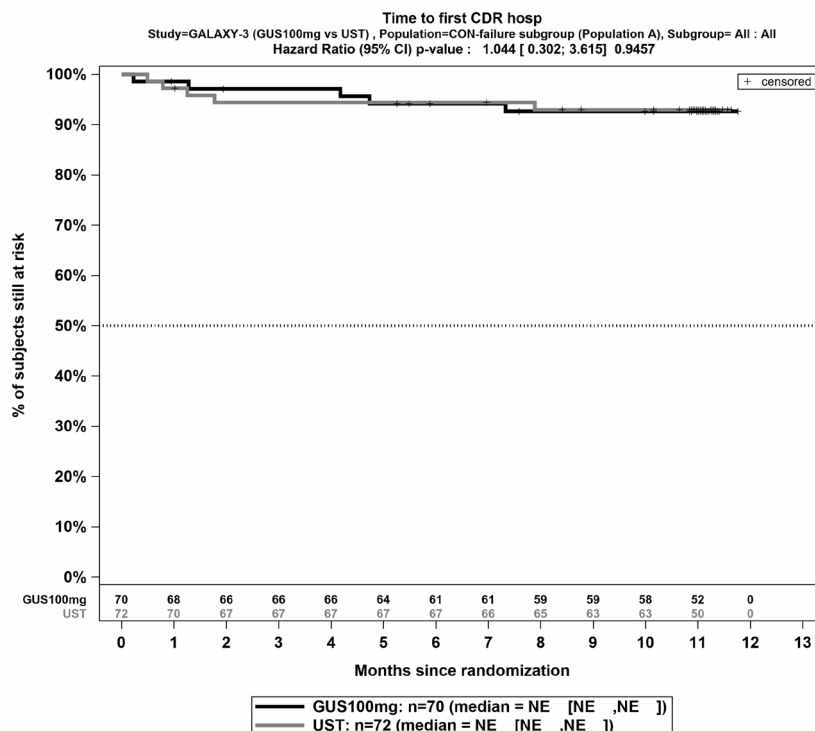


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (6,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,30; 3,62]; p=0,9457).

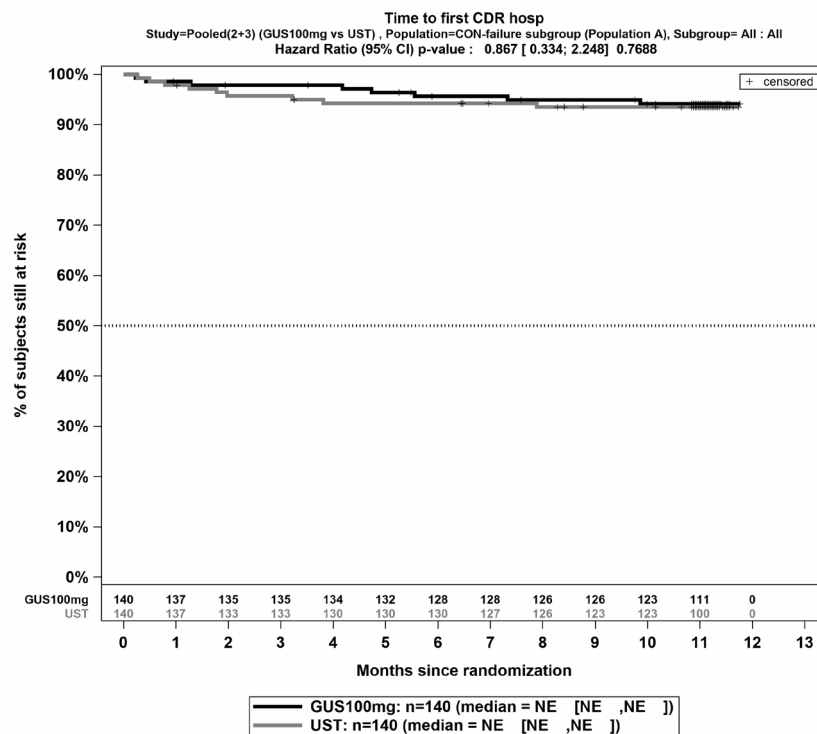


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,33; 2,25]; p=0,7688).

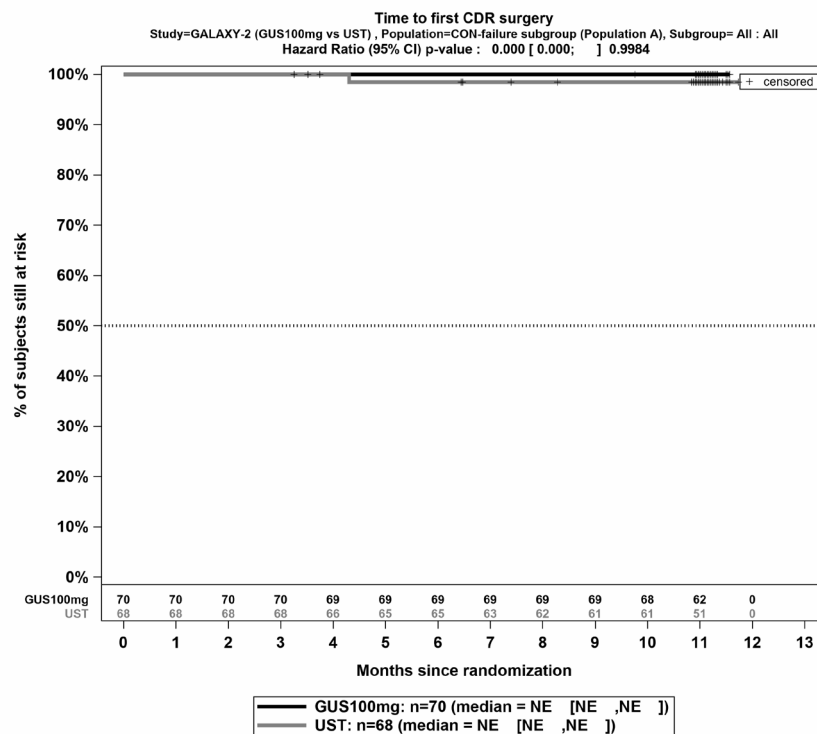


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

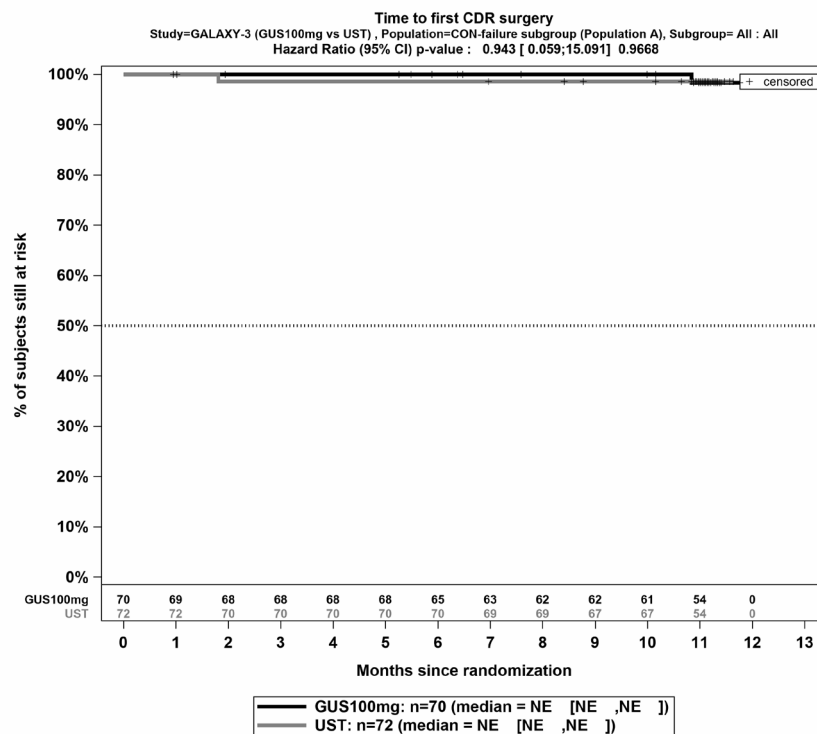


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 2 für den Endpunkt *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,06; 15,09]; p=0,9668).

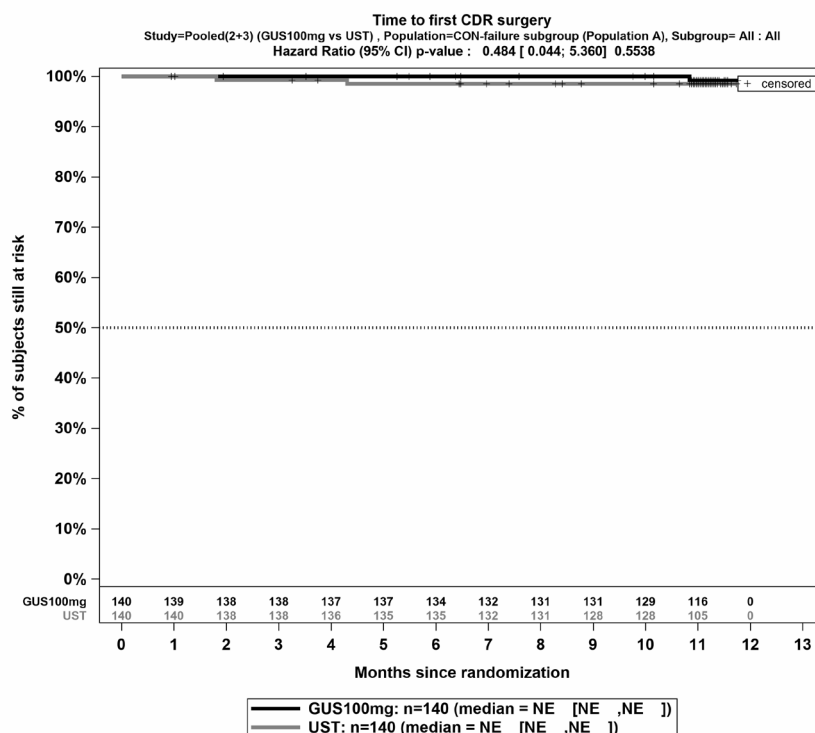


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven der Studie GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)*

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,04; 5,36]; p=0,5538).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 für den Endpunkt *Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)*

Tabelle 4-192: Ergebnisse für die Morbidität – *Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)					
GALAXI 2	3/70 (4,3%)	4/68 (5,9%)	0,74 [0,16; 3,38] p=0,6960	0,74 [0,16; 3,35] p=0,6959	-1,50% [-8,90%; 5,90%] p=0,6925
GALAXI 3	6/70 (8,6%)	6/72 (8,3%)	1,01 [0,30; 3,38] p=0,9837	1,01 [0,35; 2,94] p=0,9835	0,10% [-8,90%; 9,10%] p=0,9835
Gepoolt G2/G3	9/140 (6,4%)	10/140 (7,1%)	0,87 [0,34; 2,21] p=0,7678	0,88 [0,36; 2,10] p=0,7667	-0,90% [-6,80%; 5,00%] p=0,7660
Hospitalisierung (MC-bedingt)					
GALAXI 2	3/70 (4,3%)	4/68 (5,9%)	0,74 [0,16; 3,38] p=0,6960	0,74 [0,16; 3,35] p=0,6959	-1,50% [-8,90%; 5,90%] p=0,6925
GALAXI 3	5/70 (7,1%)	5/72 (6,9%)	1,03 [0,28; 3,79] p=0,9649	1,03 [0,31; 3,40] p=0,9646	0,20% [-8,20%; 8,50%] p=0,9645
Gepoolt G2/G3	8/140 (5,7%)	9/140 (6,4%)	0,86 [0,32; 2,31] p=0,7684	0,87 [0,34; 2,22] p=0,7676	-0,80% [-6,40%; 4,70%] p=0,7663
Operation (MC-bedingt)					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-4,10%; 1,40%] p=0,3372
GALAXI 3	1/70 (1,4%)	1/72 (1,4%)	0,94 [0,06; 14,50] p=0,9668	0,94 [0,06; 13,93] p=0,9668	-0,10% [-4,10%; 3,90%] p=0,9673
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	2/140 (1,4%)	0,48 [0,04; 5,35] p=0,5474	0,48 [0,04; 5,41] p=0,5561	-0,70% [-3,20%; 1,70%] p=0,5470

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), , die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,4%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (7,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (6,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hospitalisierung (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Operation (MC-bedingt)* 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Operation (MC-bedingt)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). 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.

4.3.1.3.1.13 Morbidität – Fistelfreiheit, Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen

Tabelle 4-193: Operationalisierung der Endpunkte Fistelfreiheit, Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Die Untersuchung auf bzw. von vorhandenen Fisteln wird bei allen Studienteilnehmern der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zu Baseline und im Verlauf der Studie durchgeführt. Bei Studienteilnehmern mit fistulierender Erkrankung wird das Schließen der Fisteln erfasst. Enterokutane (z. B. perianal und abdominell) Fisteln werden dann als nicht mehr ableitend (d. h. geschlossen) betrachtet, wenn auch bei leichter Druckausübung keine Fisteldrainage mehr stattfindet. Rektovaginale Fisteln werden basierend auf entweder einer körperlichen Untersuchung oder bei Abwesenheit relevanter Symptome als geschlossen betrachtet. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Fistelansprechens sind: • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) Die Endpunkte <i>Fistel Ansprechen</i> und <i>Vollständiges Fistelansprechen</i> zu Woche 48 ist für die Studie GALAXI 1 im jeweiligen statistischen Analyseplan präspezifiziert. Da diese Definitionen bei der Auswertung nicht die vollständige PAS-Population berücksichtigen, wurde für die Nutzenbewertung zusätzlich der Endpunkt Fistelfreiheit nachträglich ausgewertet. Die Definition ist analog zum präspezifizierten Endpunkt Vollständiges Fistelansprechen legt jedoch, unter der Annahme, dass grundsätzlich alle Patienten auch im Studienverlauf unter Risiko stehen, die gesamte PAS-Population zugrunde. Dies ist grundsätzlich möglich, da das Vorhandensein und die Untersuchung der Fisteln sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf bei allen Studienteilnehmern erfasst wird. Der Endpunkt Fistelfreiheit wird daher primär für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Die Darstellung der präspezifizierten Endpunkte erfolgt ergänzend. Die Analyse des Endpunkts <i>Fistelfreiheit</i> basiert auf dem PAS und der Endpunkte <i>Fistel Ansprechen</i> und <i>Vollständiges Fistelansprechen</i> auf der PAS-Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline. Für die statistische Analyse werden die Analysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Fistelfreiheit (post-hoc)</i>: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48. ○ <i>Fistel Ansprechen</i>: Eine um ≥ 50 % Reduzierung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln im Vergleich zu Baseline zu Woche 48 bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline. ○ <i>Vollständiges Fistelansprechen</i>: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48, bei Patienten mit mindestens einer Fistel 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.

GALAXI 2 Die Untersuchung auf bzw. von vorhandenen Fisteln wird bei allen Studienteilnehmern der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zu Baseline und im Verlauf der Studie durchgeführt. Bei Studienteilnehmern mit fistulierender Erkrankung wird das Schließen der Fisteln erfasst. Enterokutane (z. B. perianal und abdominell) Fisteln werden dann als nicht mehr ableitend (d. h. geschlossen) betrachtet, wenn auch bei leichter Druckausübung keine Fisteldrainage mehr stattfindet. Rektovaginale Fisteln werden basierend auf entweder einer körperlichen Untersuchung oder bei Abwesenheit relevanter Symptome als geschlossen betrachtet. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Fistelansprechens sind:

- Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48
- SID-Visite (wenn zutreffend)

Die Endpunkte *Fistel Ansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* zu Woche 48 ist für die Studie GALAXI 2 im jeweiligen statistischen Analyseplan präspezifiziert. Da diese Definitionen bei der Auswertung nicht die vollständige ITT-Population berücksichtigen, wurde für die Nutzenbewertung zusätzlich der Endpunkt *Fistelfreiheit* nachträglich ausgewertet. Die Definition ist analog zum präspezifizierten Endpunkt *Vollständiges Fistelansprechen* legt jedoch, unter der Annahme, dass grundsätzlich alle Patienten auch im Studienverlauf unter Risiko stehen, die gesamte ITT-Population zugrunde. Dies ist grundsätzlich möglich, da das Vorhandensein und die Untersuchung der Fisteln sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf bei allen Studienteilnehmern erfasst wird. Der Endpunkt *Fistelfreiheit* wird daher primär für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Die Darstellung der präspezifizierten Endpunkte erfolgt ergänzend.

Die Analyse des Endpunkts *Fistelfreiheit* basiert auf der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population und für die Endpunkte *Fistel Ansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* auf der ITT-Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline bzw. der gepoolten ITT-Population mit ≥ 1 Fistel zu Baseline. Für die statistische Analyse werden die Analysen zu Woche 48 durchgeführt:

- *Fistelfreiheit (post-hoc)*: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48.
 - *Fistel Ansprechen*: Eine um ≥ 50 % Reduzierung der Anzahl offener oder ableitender Fisteln im Vergleich zu Baseline zu Woche 48 bei Patienten mit mindestens einer Fistel zu Baseline.
 - *Vollständiges Fistelansprechen*: Vollständige Abwesenheit von offenen oder ableitenden Fisteln zu Woche 48, bei Patienten mit mindestens einer Fistel 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.

GALAXI 3 Analog zu GALAXI 2

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)

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 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fistelfreiheit (post hoc),
Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen 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
Fistelfreiheit (post hoc)						
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen						
GALAXI 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
GALAXI 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
GALAXI 3	niedrig	ja	nein	ja	ja	Hoch
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Fistelfreiheit

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *Fistelfreiheit* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde zu Baseline im PAS bei allen Studienteilnehmern in den relevanten Studienarmen der Studie GALAXI 1 erfasst. Zu Woche 48 lag der Anteil im PAS bei mindestens 86%. Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert bzw. ein Wert zu Woche 48 vorliegt, unterscheidet sich in der Studie GALAXI 1 geringfügig zwischen den Studienarmen (10).

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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen

Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* werden doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist nicht umgesetzt, da ausschließlich Studienteilnehmer in die Analyse eingehen, bei denen zu Baseline mind. eine Fistel vorliegt. Der Anteil beträgt in beiden Studienarmen deutlich unter 70%. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* nicht umgesetzt ist, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Alternativ liegen Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten ITT-Population vor unter der Bezeichnung *Fistelfreiheit* (s.o.).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Fistelfreiheit

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *Fistelfreiheit* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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. Der Endpunkt wurde zu Baseline bei allen Studienteilnehmern in den relevanten Studienarmen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 erfasst. Zu Woche 48 lag der Anteil in der ITT-Population bei mindestens 88% (GALAXI 2) bzw. 84% (GALAXI 3) (gepoolte Analysen: 89%). Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert bzw. ein Wert zu Woche 48 vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen (10). Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* werden doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Das ITT-Prinzip ist nicht umgesetzt, da ausschließlich Studienteilnehmer in die Analyse eingehen, bei denen zu Baseline mind. eine Fistel vorliegt. Der Anteil beträgt in beiden Studienarmen sowohl in der Studie GALAXI 2 als auch in der Studie GALAXI 3 und den gepoolten Analysen deutlich unter 70%. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* nicht umgesetzt ist, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Alternativ liegen Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten ITT-Population vor unter der Bezeichnung *Fistelfreiheit* (s.o.).

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte *Fistelfreiheit (post hoc)*, *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

GALAXI 1

Tabelle 4-195: Ergebnisse für die Morbidität – *Fistelansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Fistelansprechen					
GALAXI 1	2/2 (100,0%)	3/5 (60,0%)	NA [NA; NA] NA	1,70 [0,80; 3,60] p=0,1664	41,20% [-2,00%; 84,30%] p=0,0614
Vollständiges Fistelansprechen					
GALAXI 1	1/2 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,67 [0,03; 14,40] p=0,8084	0,80 [0,13; 5,00] p=0,8115	-11,80% [-99,90%; 76,40%] p=0,7937
Fistelfreiheit					
GALAXI 1	23/29 (79,3%)	22/26 (84,6%)	0,69 [0,17; 2,78] p=0,6062	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6007	-5,40% [-25,70%; 14,80%] p=0,5986
a: Analyse-Population: PAS mit ≥ 1 Fistel zu Baseline in der Teilpopulation A (Fistelansprechen/Vollständiges Fistelansprechen) bzw. PAS in der Teilpopulation A (Fistelfreiheit). 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR >1 bzw. ein RR >1 bzw. eine RD >0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelansprechen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (60,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vollständiges Fistelansprechen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (50,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (60,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelfreiheit* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (79,3%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (84,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-196: Ergebnisse für die Morbidität – *Fistelansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Fistelansprechen					
GALAXI 2	6/8 (75,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA
GALAXI 3	5/13 (38,5%)	4/8 (50,0%)	0,53 [0,07; 3,92] p=0,5553	0,67 [0,19; 2,33] p=0,5247	-20,00% [-78,60%; 38,60%] p=0,5038
Gepoolt G2/G3	11/21 (52,4%)	7/12 (58,3%)	0,88 [0,17; 4,38] p=0,8744	0,94 [0,48; 1,87] p=0,8714	-3,30% [-43,10%; 36,50%] p=0,8696
Vollständiges Fistelansprechen					
GALAXI 2	4/8 (50,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3269	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207
GALAXI 3	3/13 (23,1%)	4/8 (50,0%)	0,30 [0,03; 3,17] p=0,2858	0,42 [0,09; 2,02] p=0,2775	-35,00% [-88,90%; 18,90%] p=0,2031
Gepoolt G2/G3	7/21 (33,3%)	7/12 (58,3%)	0,40 [0,07; 2,16] p=0,2541	0,59 [0,24; 1,42] p=0,2367	-25,00% [-65,20%; 15,20%] p=0,2232
Fistelfreiheit					
GALAXI 2	63/70 (90,0%)	59/68 (86,8%)	1,35 [0,48; 3,81] p=0,5689	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5689	3,20% [-7,70%; 14,00%] p=0,5693
GALAXI 3	49/70 (70,0%)	61/72 (84,7%)	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0291	0,82 [0,68; 0,99] p=0,0362	-15,20% [-28,90%; - 1,60%] p=0,0283
Gepoolt G2/G3	112/140 (80,0%)	120/140 (85,7%)	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2025	0,93 [0,84; 1,04] p=0,2031	-5,80% [-14,70%; 3,10%] p=0,2010

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils mit ≥ 1 Fistel zu Baseline in der Teilpopulation A (Fistelansprechen/Vollständiges Fistelansprechen) bzw. ITT in der Teilpopulation A (Fistelfreiheit). 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; 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 Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelansprechen* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (75,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (75,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelansprechen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (38,5%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelansprechen* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (52,4%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (58,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vollständiges Fistelansprechen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (75,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vollständiges Fistelansprechen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (23,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

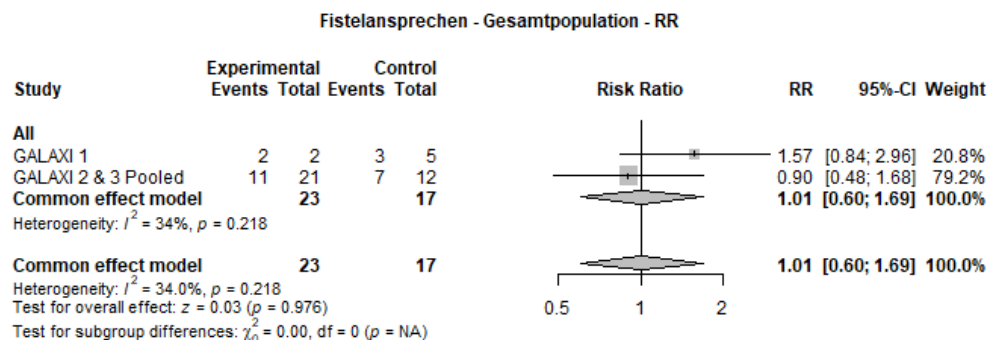
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vollständiges Fistelansprechen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (58,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelfreiheit* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (90,0%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (86,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelfreiheit* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (84,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,41 [0,18; 0,93]; p=0,0291), das Relative Risiko (RR=0,82 [0,68; 0,99]; p=0,0362) und die Risikodifferenz (RD=-15,20% [-28,90%; -1,60%]; p=0,0283) signifikante Unterschiede.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fistelfreiheit* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 120 Ereignisse (85,7%). 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.

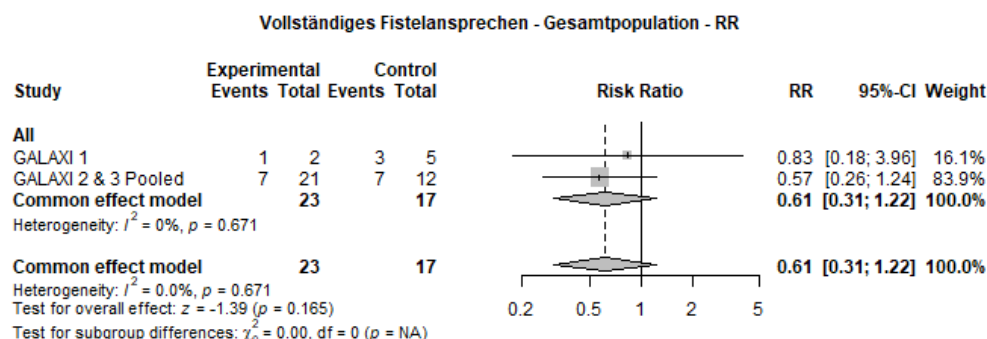


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für den Endpunkt *Fistelansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Fistelansprechen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,218$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-95 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,01 [0,60; 1,69] ($p=0,976$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

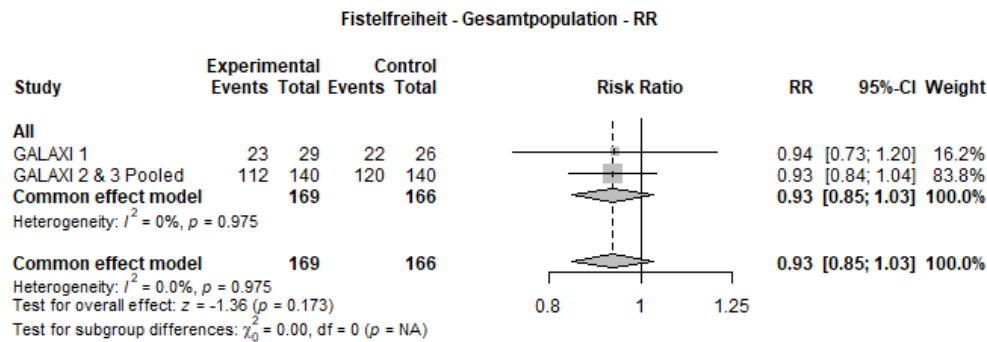


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für den Endpunkt *Vollständiges Fistelansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Vollständiges Fistelansprechen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,671$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-96 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,61 [0,31; 1,22] ($p=0,165$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-97: Meta-Analyse für den Endpunkt *Fistelfreiheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Fistelfreiheit* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,975$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-97 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,93 [0,85; 1,03] ($p=0,173$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Tabelle 4-197: Operationalisierung von IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (139, 141, 142). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt et al. entwickelt und untersucht vier zentrale Domänen im Leben der betroffenen Patienten: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion und die soziale Funktion(143, 144). Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen, die in die vier 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 (143, 144)). Für jede der vier 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 (142, 145). Die Zeitpunkte für die Erhebung des IBDQ sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis des PAS. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Verbesserung des IBDQ Gesamtscores</i>: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • <i>Verbesserung der IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion)</i>: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 48 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.
GALAXI 2	Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (139, 141, 142). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt et al. entwickelt und untersucht vier zentrale Domänen im Leben der betroffenen Patienten: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion und die soziale Funktion (143, 144).

Studie	Operationalisierung
	Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen, die in die vier 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 (143, 144). Für jede der vier 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 (142, 145). Die Zeitpunkte für die Erhebung des IBDQ sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • <i>Verbesserung des IBDQ Gesamtscores</i>: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • <i>Verbesserung der IBDQ Subdomänen (Darmsymptome, Systemische Symptome, Emotionale Funktion, Soziale Funktion)</i>: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite (je Subdomäne) zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • <i>IBDQ Remission</i> (ergänzend): Ein IBDQ Gesamtscore von ≥ 170 Punkten zu Woche 48. 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
	Abkürzungen: CED: Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention To Treat; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)

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 4-198: 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunkts *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. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden die Patienten der Teilpopulation A aus dem PAS gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Das PAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienintervention erhalten haben, außer jenen Patienten, deren Induktionstherapie infolge einer USM abgebrochen wurde. Der Abbruch erfolgte somit rein zufällig (*Missing completely at random*) und die Betrachtung des PAS führt nicht zu einer Verzerrung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* in der Studie GALAXI 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen des IBDQ in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3

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 der Teilpopulation A aus dem PAS. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle 4-199. Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) im PAS 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt im PAS ebenfalls bei mindestens 86%. Die zu Woche 48 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes *IBDQ* 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 gemäß dem ITT-Prinzip. Es werden alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *IBDQ* (einschließlich Subdomänen) in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Da das Ausfüllen des *IBDQ* in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabelle 4-200 (GALAXI 2), Tabelle 4-201 (GALAXI 3) und Tabelle 4-202 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 97% (gepoolte Analysen: 98%). Die

Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 83% (gepoolte Analysen: 88%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-199: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich *Subdomänen*) für die Population unter Behandlung und die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Primäre Analysepopulation			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 8	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	29 (100,0%)	26	26 (100,0%)
Woche 12	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	29	28 (96,6%)	26	26 (100,0%)
Woche 24	28	27 (96,4%)	26	25 (96,2%)	29	27 (93,1%)	26	25 (96,2%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	29	25 (86,2%)	26	24 (92,3%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 2*Tabelle 4-200: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich *Subdomänen*) für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	65 (92,9%)	67	63 (94,0%)	70	65 (92,9%)	68	63 (92,6%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	67 (97,1%)	64	63 (98,4%)	70	67 (95,7%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	60 (100,0%)	70	67 (95,7%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

*GALAXI 3*Tabelle 4-201: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich *Subdomänen*) für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 8	69	65 (94,2%)	71	69 (97,2%)	70	65 (92,9%)	72	69 (95,8%)
Woche 12	68	65 (95,6%)	70	68 (97,1%)	70	67 (95,7%)	72	69 (95,8%)
Woche 24	63	63 (100,0%)	69	67 (97,1%)	70	64 (91,4%)	72	67 (93,1%)
Woche 48	59	58 (98,3%)	65	63 (96,9%)	70	58 (82,9%)	72	63 (87,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-202: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *IBDQ* (einschließlich *Subdomänen*) für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)	140	138 (98,6%)
Woche 8	139	130 (93,5%)	138	132 (95,7%)	140	130 (92,9%)	140	132 (94,3%)
Woche 12	138	134 (97,1%)	137	134 (97,8%)	140	137 (97,9%)	140	135 (96,4%)
Woche 24	132	130 (98,5%)	133	130 (97,7%)	140	131 (93,6%)	140	131 (93,6%)
Woche 48	126	125 (99,2%)	125	123 (98,4%)	140	125 (89,3%)	140	123 (87,9%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse								
Quelle: (10)								

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

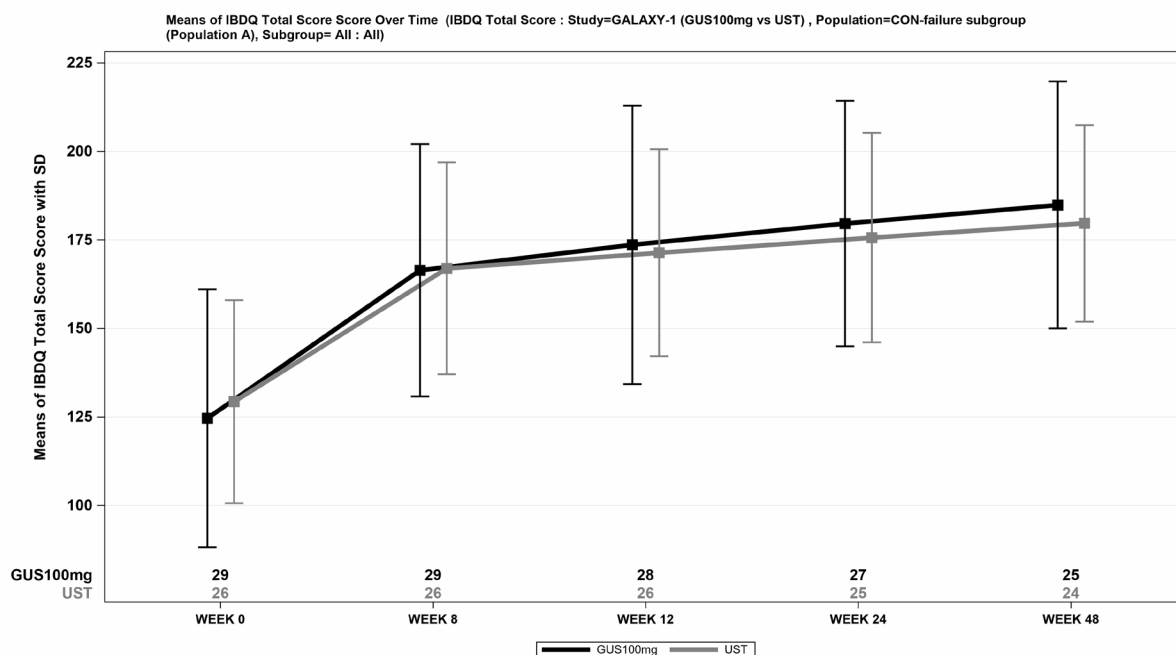
Verlaufswerte – IBDQ (einschließlich Subdomänen)

Die Verlaufswerte für den Endpunkt *IBDQ (einschließlich Subdomänen)* werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-203 bis Tabelle 4-207 und Abbildung 4-98 bis Abbildung 4-102, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-208 bis Tabelle 4-212 und Abbildung 4-103 bis Abbildung 4-107, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-213 bis Tabelle 4-217 und Abbildung 4-108 Abbildung 4-112 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-218 bis Tabelle 4-222 und Abbildung 4-113 bis Abbildung 4-117 dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-203: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	124,59	36,405	26	129,31	28,680
Woche 8	29	166,41	35,624	26	166,96	29,942
Woche 12	28	173,61	39,352	26	171,38	29,243
Woche 24	27	179,59	34,687	25	175,64	29,600
Woche 48	25	184,88	34,885	24	179,71	27,773
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

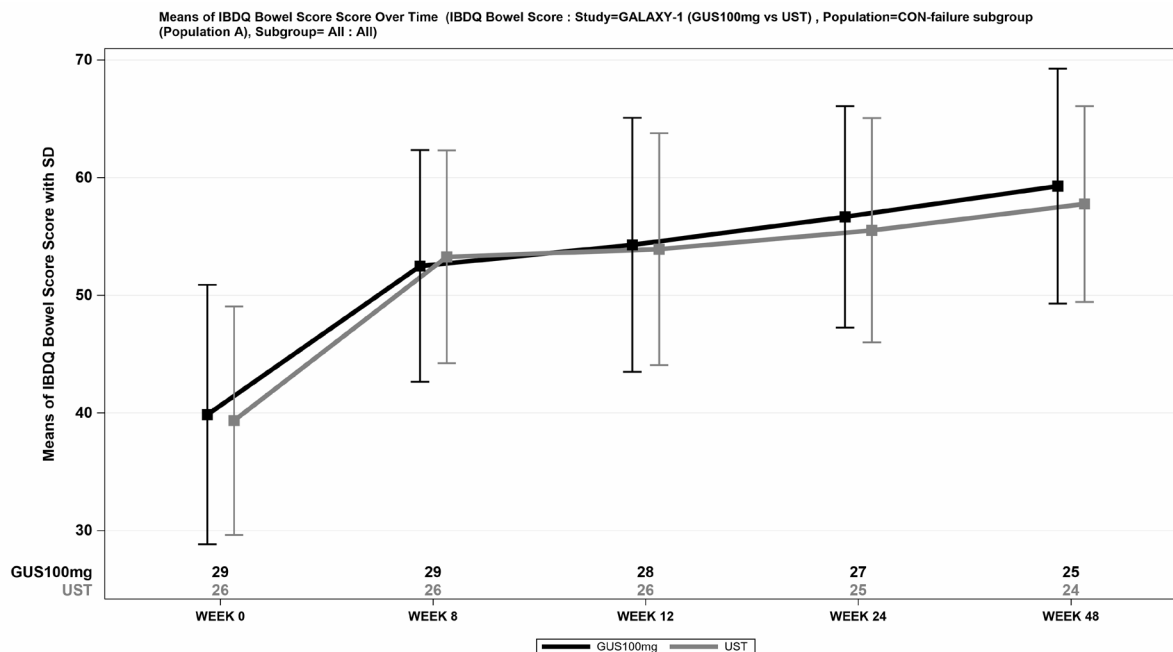
Abbildung 4-98: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-204: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	39,862	11,025	26	39,346	9,712
Woche 8	29	52,483	9,844	26	53,269	9,053
Woche 12	28	54,286	10,808	26	53,923	9,851
Woche 24	27	56,667	9,405	25	55,520	9,531
Woche 48	25	59,280	9,990	24	57,750	8,337

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

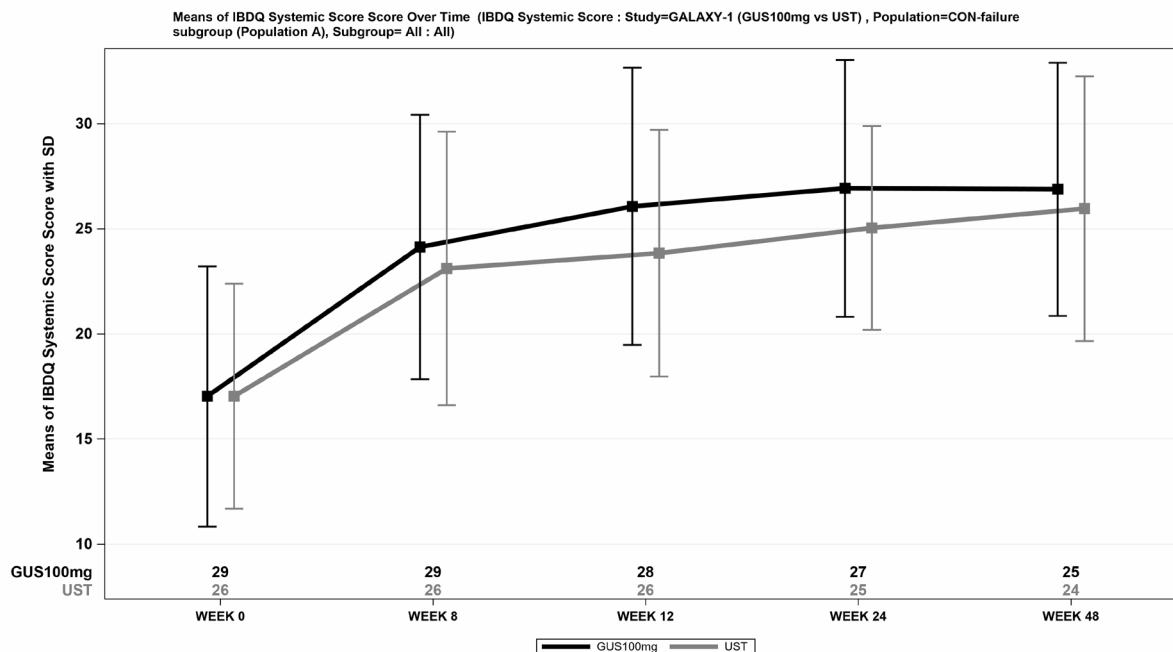
Quelle: (10)

Abbildung 4-99: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-205: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	17,034	6,190	26	17,038	5,355
Woche 8	29	24,138	6,283	26	23,115	6,507
Woche 12	28	26,071	6,588	26	23,846	5,863
Woche 24	27	26,926	6,108	25	25,040	4,843
Woche 48	25	26,880	6,023	24	25,958	6,293

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

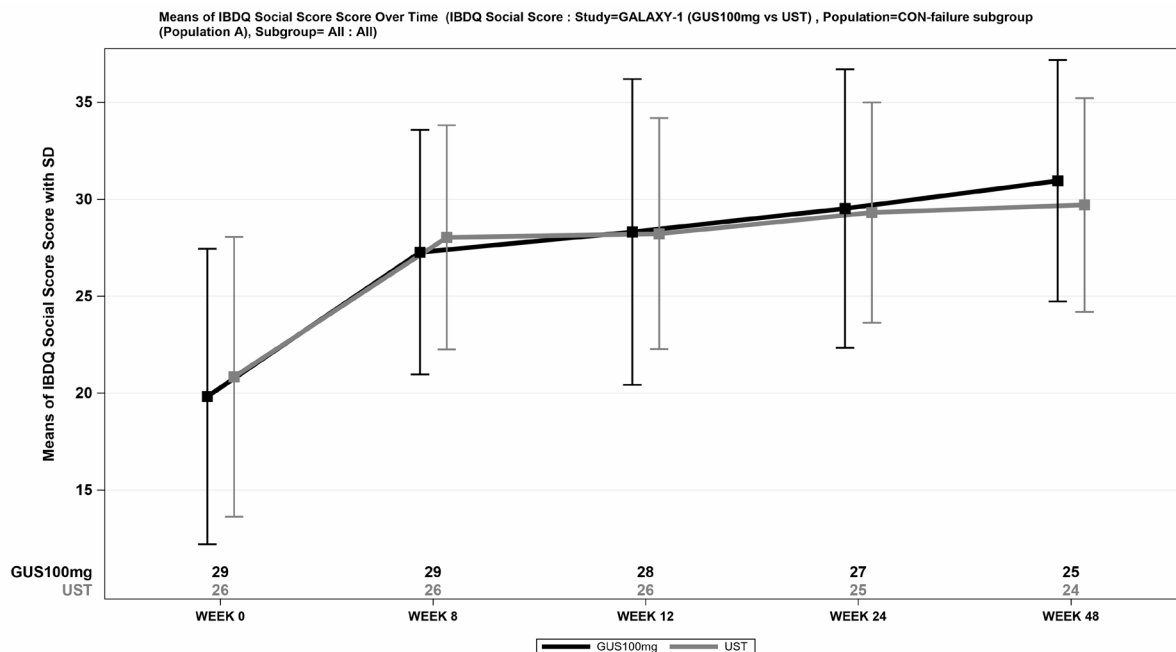
Quelle: (10)

Abbildung 4-100: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-206: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	19,828	7,621	26	20,846	7,220
Woche 8	29	27,276	6,301	26	28,038	5,779
Woche 12	28	28,321	7,888	26	28,231	5,962
Woche 24	27	29,519	7,192	25	29,320	5,677
Woche 48	25	30,960	6,228	24	29,708	5,513

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



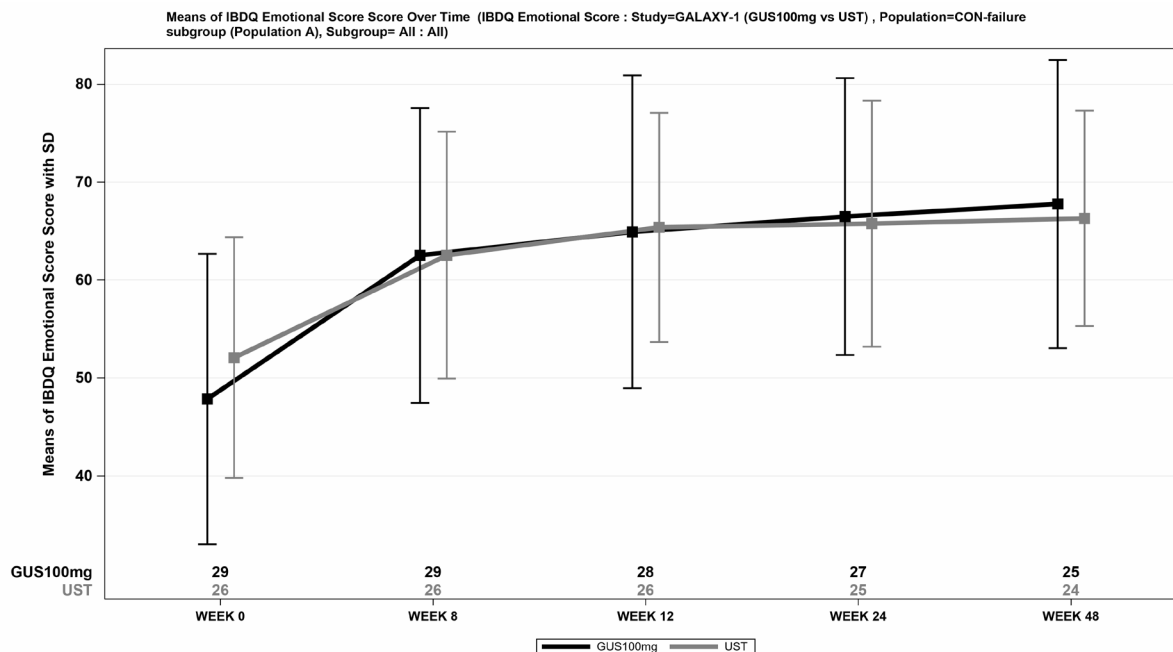
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-101: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-207: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	47,862	14,841	26	52,077	12,290
Woche 8	29	62,517	15,070	26	62,538	12,612
Woche 12	28	64,929	15,970	26	65,385	11,703
Woche 24	27	66,481	14,143	25	65,760	12,567
Woche 48	25	67,760	14,718	24	66,292	10,988
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-102: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

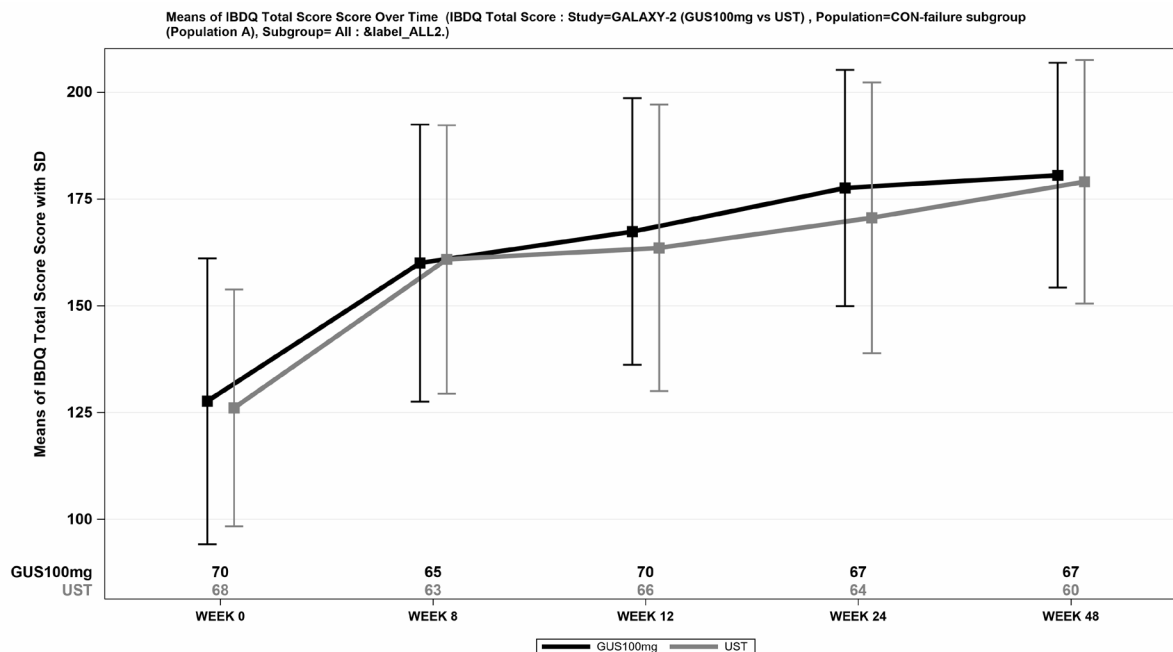
GALAXI 2

Tabelle 4-208: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	127,64	33,461	68	126,09	27,753
Woche 8	65	160,00	32,455	63	160,84	31,432
Woche 12	70	167,39	31,242	66	163,58	33,510
Woche 24	67	177,58	27,674	64	170,59	31,670
Woche 48	67	180,57	26,343	60	179,03	28,506

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

Quelle: (10)



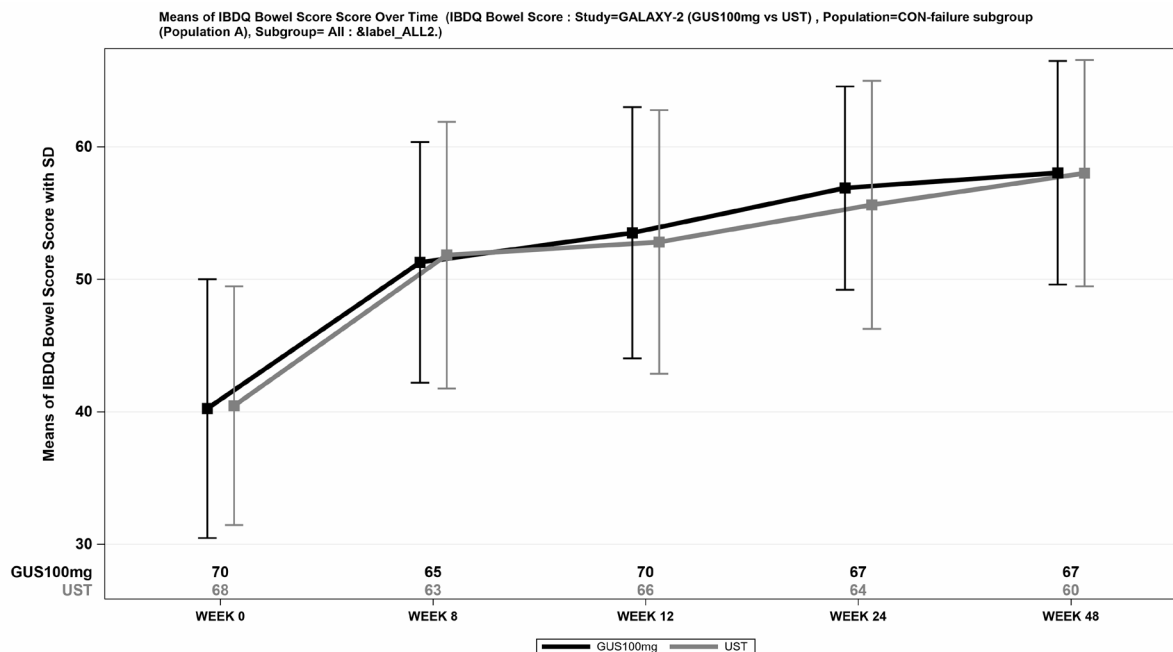
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-103: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-209: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	40,243	9,765	68	40,456	9,002
Woche 8	65	51,277	9,075	63	51,825	10,067
Woche 12	70	53,514	9,482	66	52,818	9,949
Woche 24	67	56,896	7,679	64	55,625	9,370
Woche 48	67	58,045	8,447	60	58,017	8,546
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



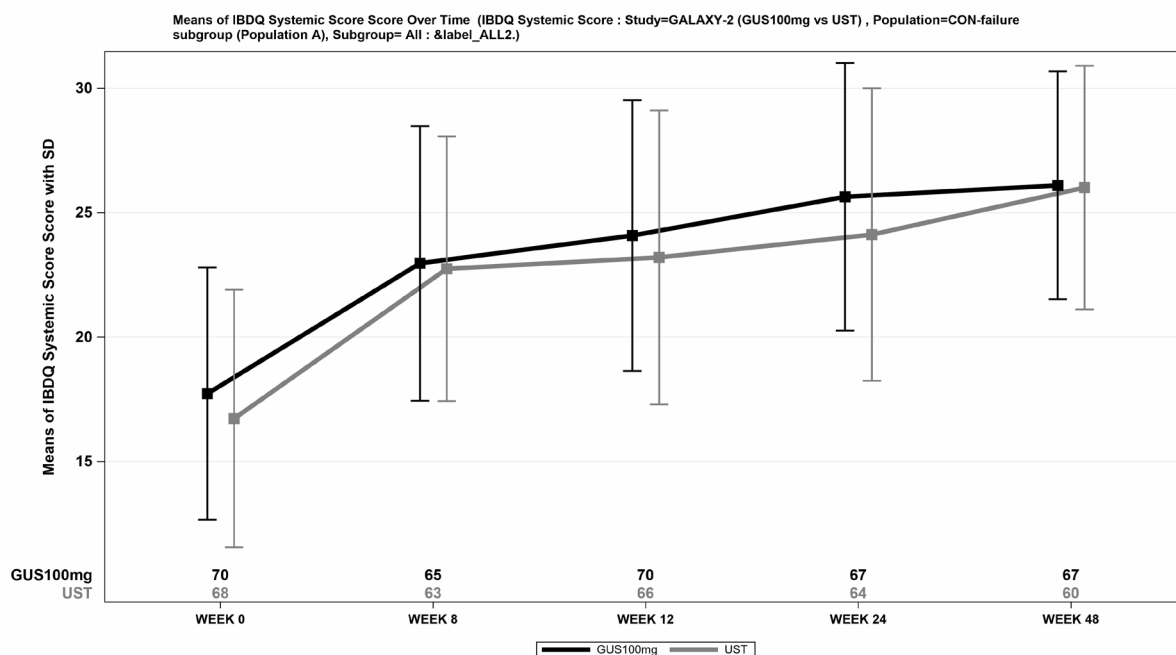
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-104: Graphische Darstellung der *Verlaufswerte des Erhebungsinstruments IBDQ Darmsymptome für die ITT Population (GALAXI 2)*

Tabelle 4-210: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	17,729	5,073	68	16,735	5,176
Woche 8	65	22,969	5,517	63	22,746	5,316
Woche 12	70	24,086	5,437	66	23,212	5,911
Woche 24	67	25,642	5,382	64	24,125	5,873
Woche 48	67	26,104	4,580	60	26,017	4,894
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



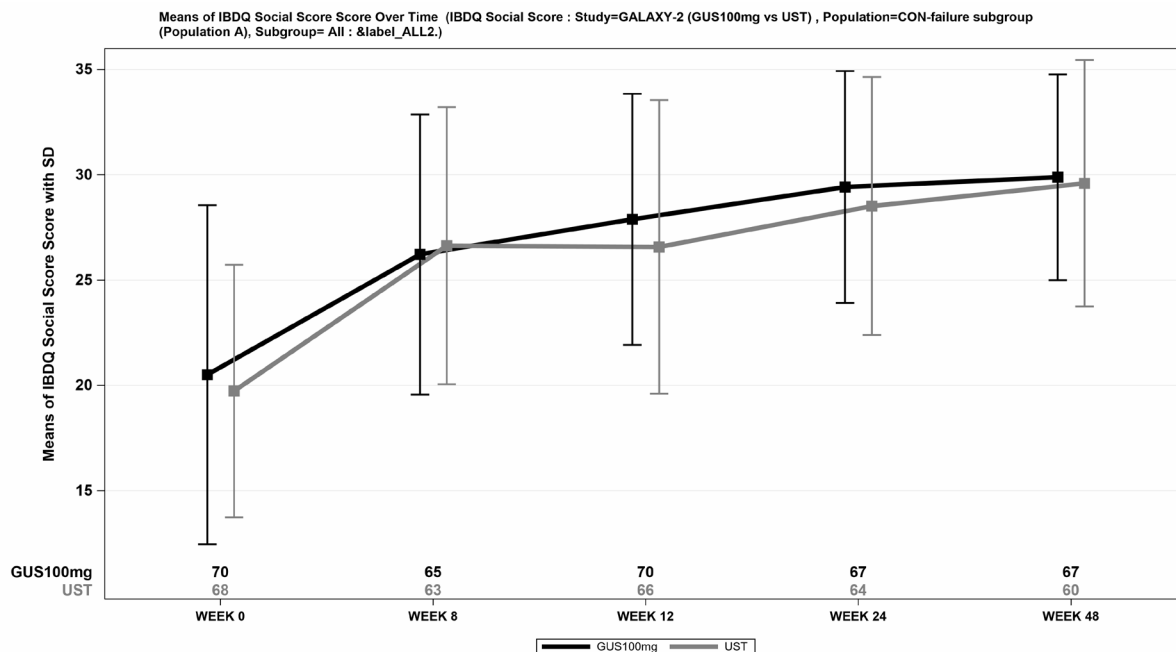
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-105: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-211: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	20,514	8,050	68	19,735	5,997
Woche 8	65	26,215	6,656	63	26,635	6,588
Woche 12	70	27,886	5,960	66	26,576	6,973
Woche 24	67	29,418	5,505	64	28,516	6,128
Woche 48	67	29,881	4,891	60	29,600	5,855
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



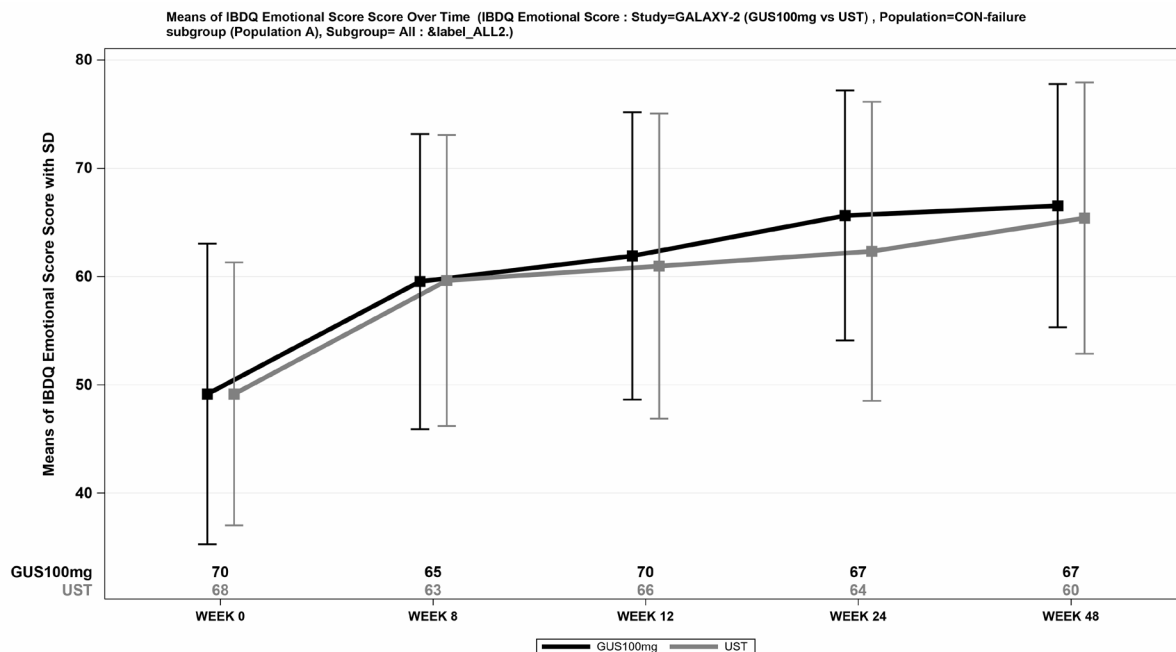
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-106: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-212: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	49,157	13,875	68	49,162	12,149
Woche 8	65	59,538	13,625	63	59,635	13,440
Woche 12	70	61,900	13,256	66	60,970	14,103
Woche 24	67	65,627	11,551	64	62,328	13,814
Woche 48	67	66,537	11,236	60	65,400	12,523
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-107: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 2)

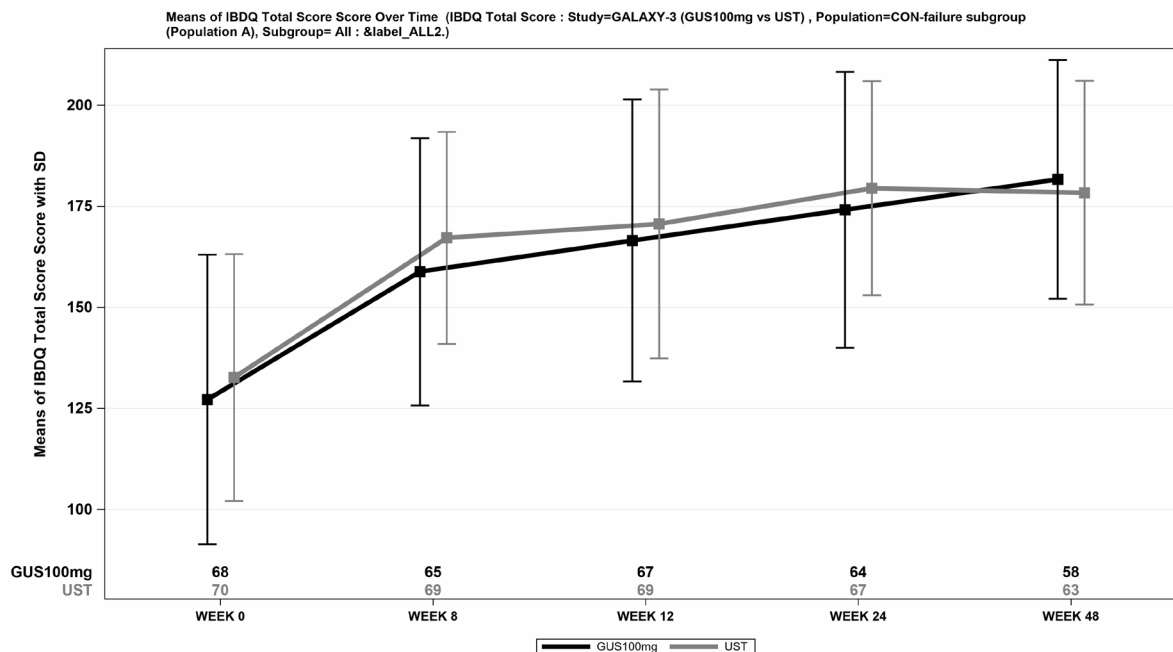
GALAXI 3

Tabelle 4-213: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments IBDQ Gesamtscore für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	127,21	35,814	70	132,63	30,547
Woche 8	65	158,83	33,084	69	167,19	26,228
Woche 12	67	166,55	34,881	69	170,64	33,240
Woche 24	64	174,11	34,140	67	179,45	26,490
Woche 48	58	181,69	29,523	63	178,35	27,654

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

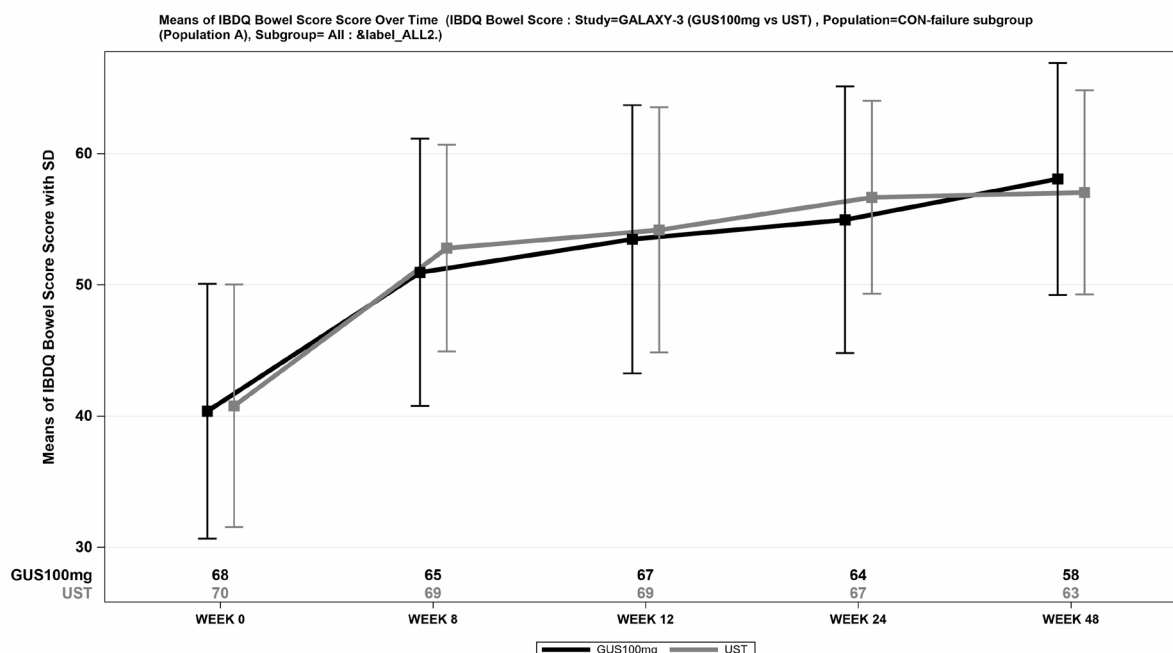
Abbildung 4-108: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments IBDQ Gesamtscore für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-214: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	40,368	9,701	70	40,771	9,250
Woche 8	65	50,954	10,197	69	52,797	7,883
Woche 12	67	53,478	10,227	69	54,188	9,345
Woche 24	64	54,953	10,166	67	56,672	7,347
Woche 48	58	58,069	8,843	63	57,048	7,776

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

Quelle: (10)



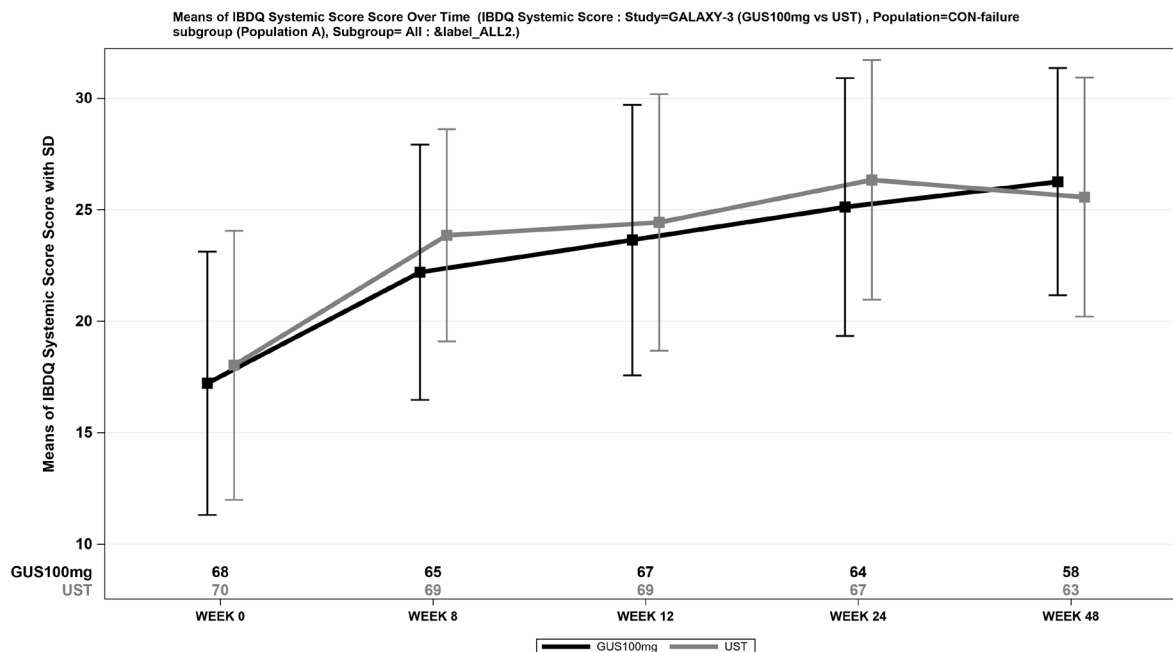
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-109: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-215: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	17,221	5,899	70	18,029	6,034
Woche 8	65	22,200	5,731	69	23,855	4,766
Woche 12	67	23,642	6,062	69	24,435	5,751
Woche 24	64	25,125	5,775	67	26,343	5,373
Woche 48	58	26,259	5,101	63	25,571	5,357
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



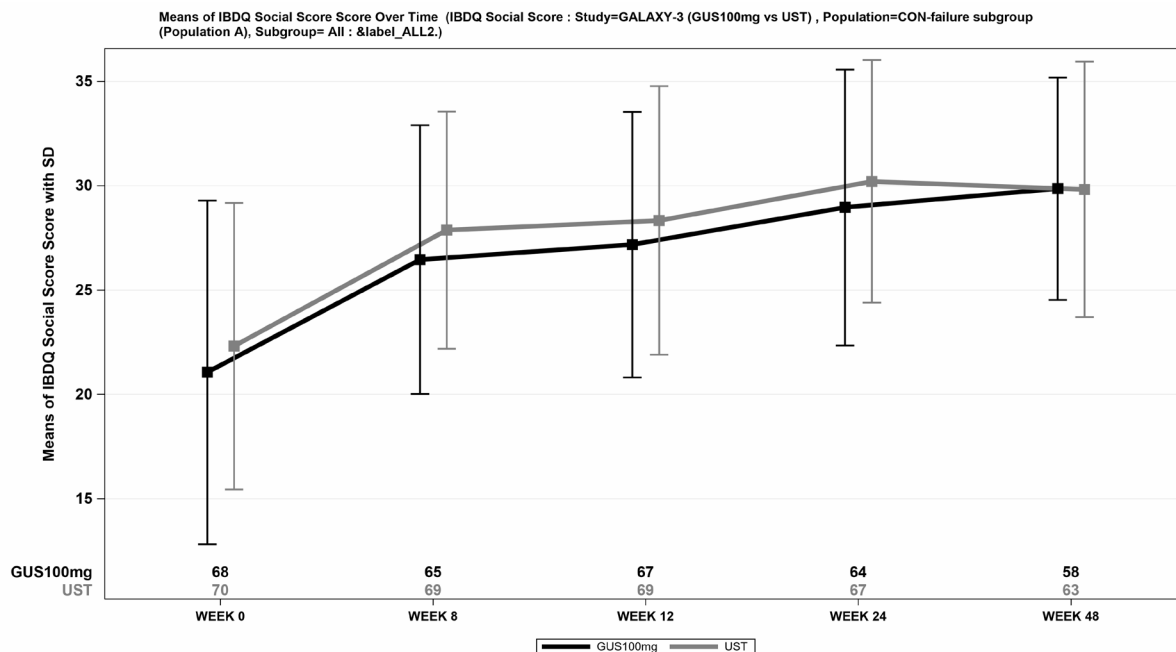
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-110: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-216: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	21,059	8,235	70	22,314	6,862
Woche 8	65	26,462	6,445	69	27,870	5,685
Woche 12	67	27,179	6,365	69	28,333	6,432
Woche 24	64	28,969	6,614	67	30,209	5,822
Woche 48	58	29,862	5,333	63	29,825	6,129
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



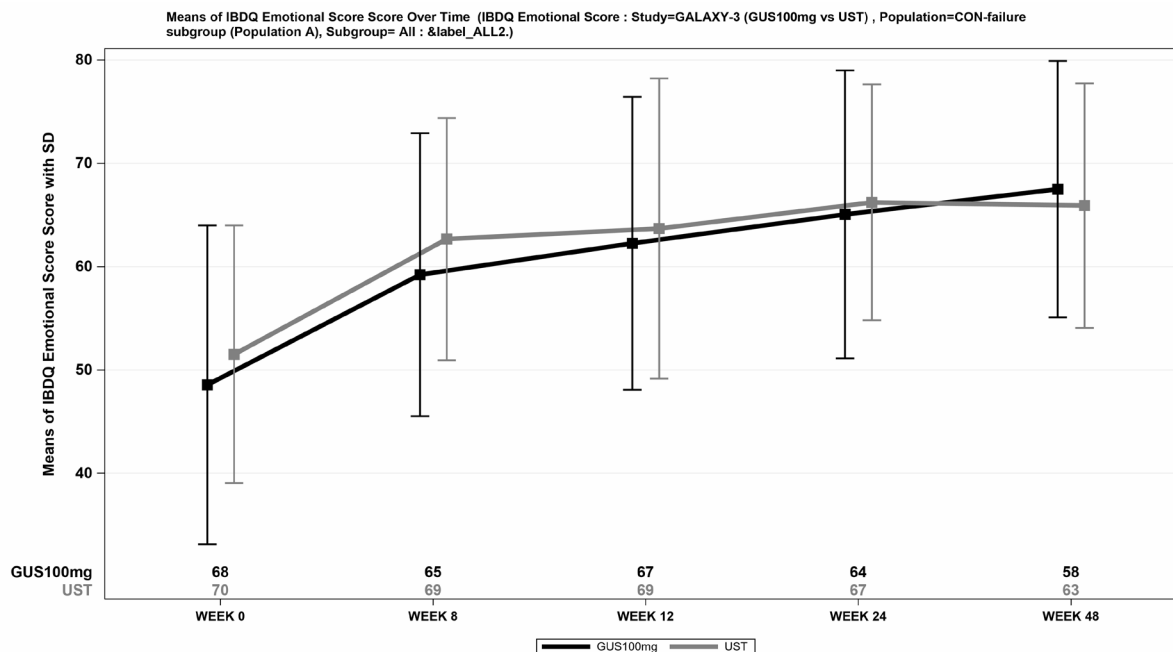
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-111: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-217: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	48,559	15,432	70	51,514	12,468
Woche 8	65	59,215	13,710	69	62,667	11,718
Woche 12	67	62,254	14,164	69	63,681	14,527
Woche 24	64	65,063	13,940	67	66,224	11,421
Woche 48	58	67,500	12,419	63	65,905	11,834
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

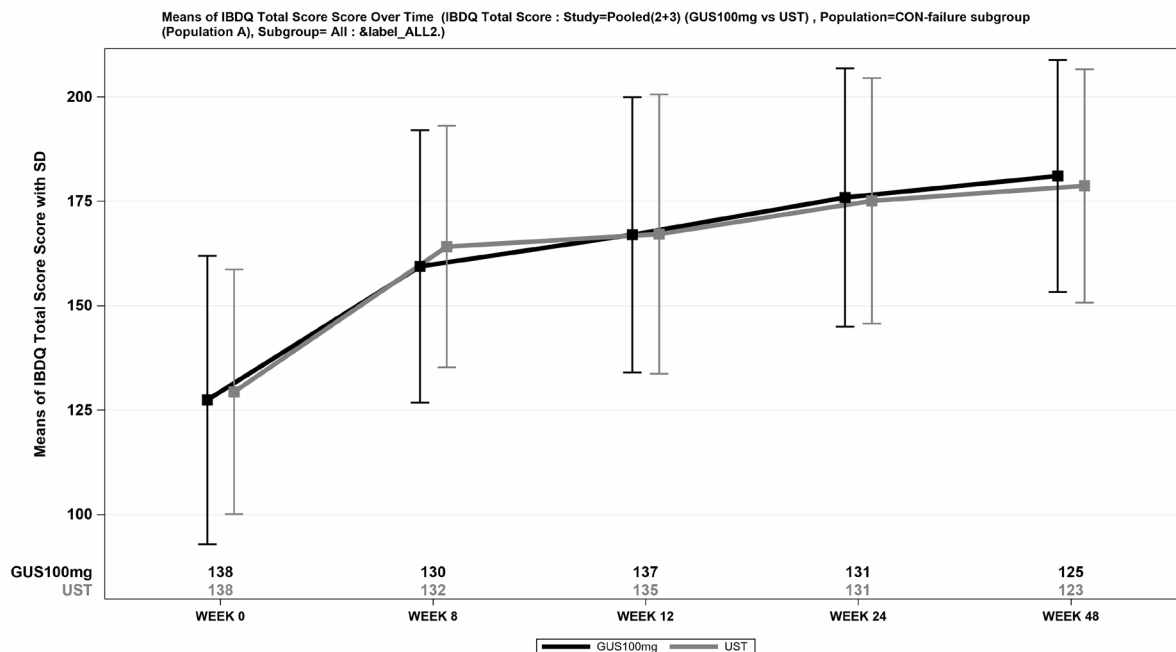
Quelle: (10)

Abbildung 4-112: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-218: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	127,43	34,514	138	129,41	29,282
Woche 8	130	159,42	32,649	132	164,16	28,892
Woche 12	137	166,98	32,952	135	167,19	33,436
Woche 24	131	175,89	30,930	131	175,12	29,361
Woche 48	125	181,09	27,755	123	178,68	27,959
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



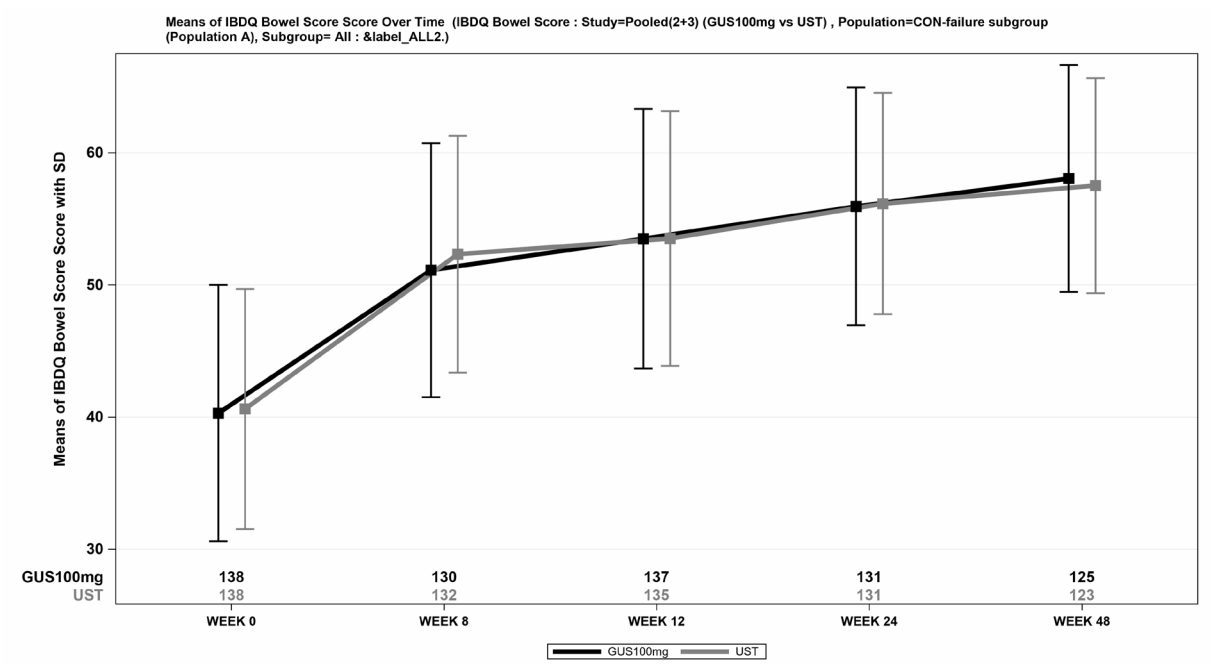
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-113: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Gesamtscore* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-219: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	40,304	9,698	138	40,616	9,097
Woche 8	130	51,115	9,616	132	52,333	8,970
Woche 12	137	53,496	9,817	135	53,519	9,633
Woche 24	131	55,947	8,999	131	56,160	8,380
Woche 48	125	58,056	8,598	123	57,520	8,142
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



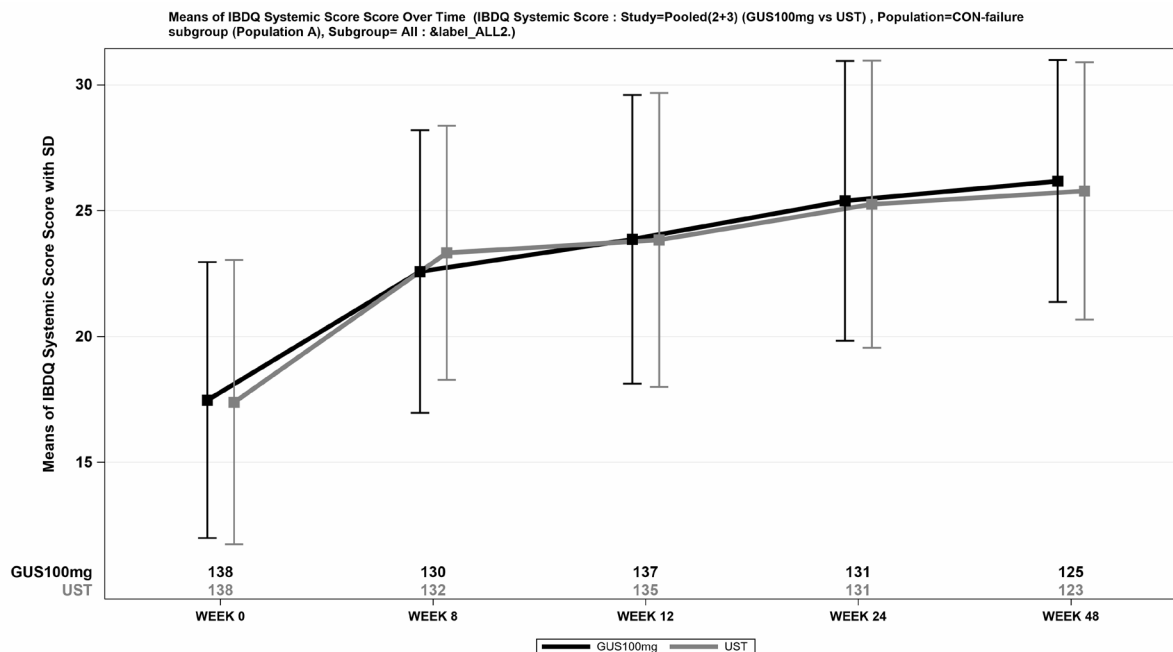
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-114: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Darmsymptome* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-220: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	17,478	5,482	138	17,391	5,644
Woche 8	130	22,585	5,617	132	23,326	5,047
Woche 12	137	23,869	5,734	135	23,837	5,840
Woche 24	131	25,389	5,562	131	25,260	5,710
Woche 48	125	26,176	4,809	123	25,789	5,120
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



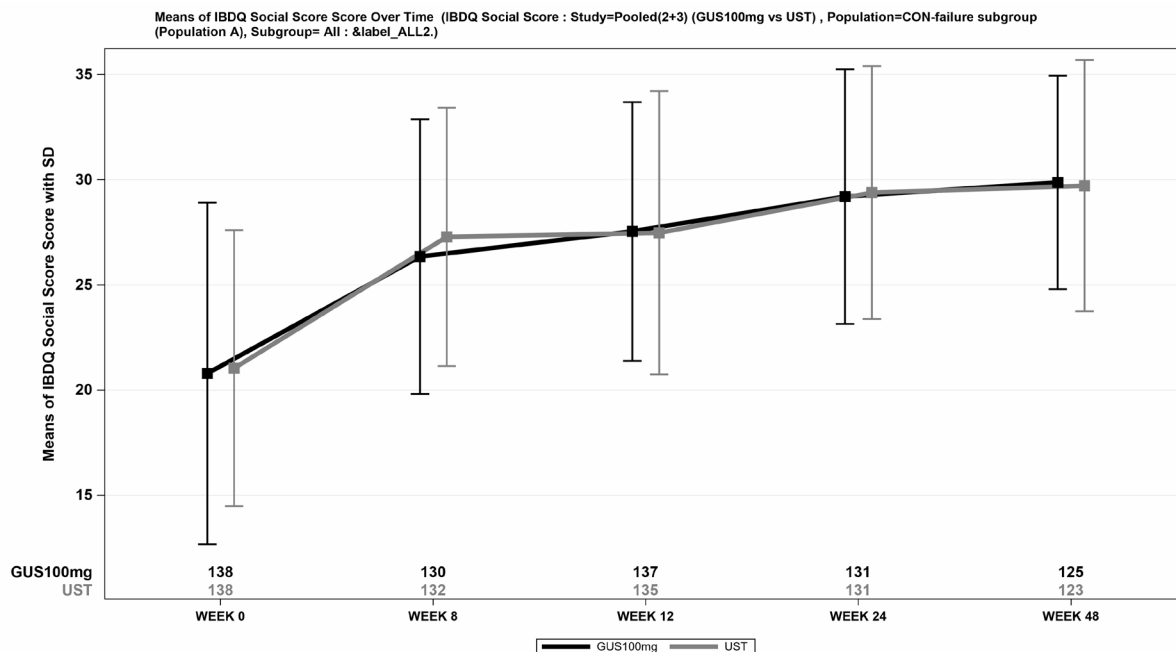
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-115: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Systemische Symptome* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-221: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	20,783	8,117	138	21,043	6,556
Woche 8	130	26,338	6,527	132	27,280	6,140
Woche 12	137	27,540	6,149	135	27,474	6,735
Woche 24	131	29,198	6,053	131	29,382	6,011
Woche 48	125	29,872	5,080	123	29,715	5,973
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



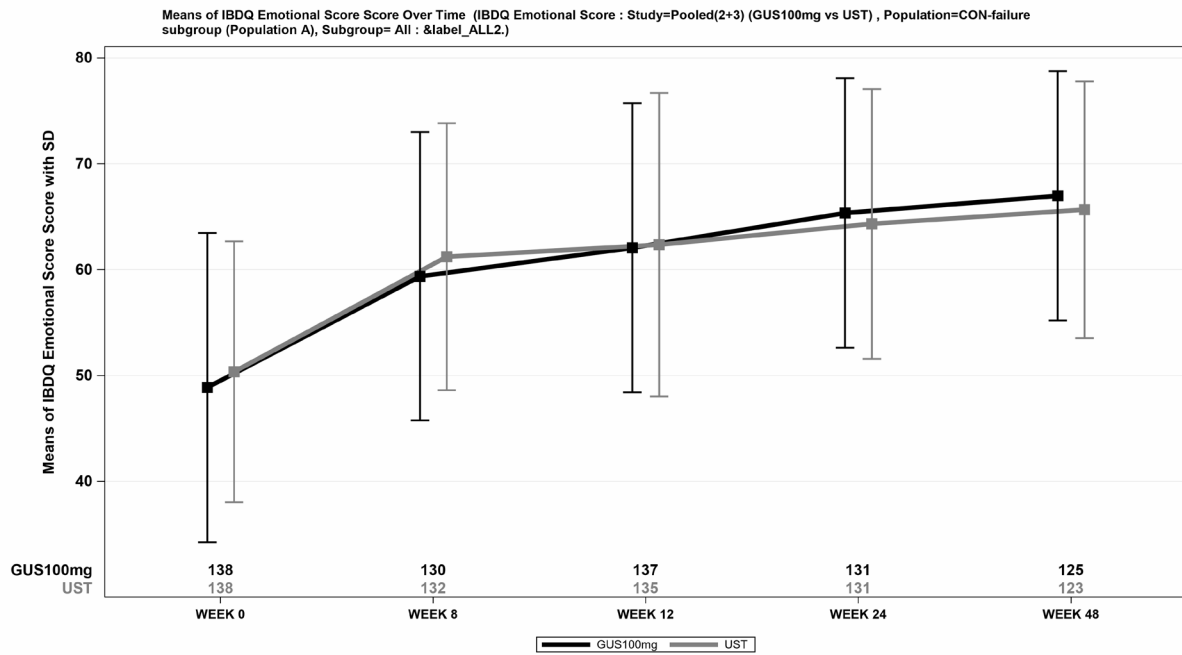
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-116: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Soziale Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-222: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	48,862	14,612	138	50,355	12,323
Woche 8	130	59,377	13,615	132	61,220	12,612
Woche 12	137	62,073	13,658	135	62,356	14,333
Woche 24	131	65,351	12,727	131	64,321	12,749
Woche 48	125	66,984	11,761	123	65,659	12,128
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-117: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *IBDQ Emotionale Funktion* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

*GALAXI 1*Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *IBDQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 28,8$					
GALAXI 1	18/29 (62,1%)	18/26 (69,2%)	0,73 [0,23; 2,33] p=0,5917	0,90 [0,63; 1,30] p=0,5888	-6,60% [-30,60%; 17,40%] p=0,5891
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9					
GALAXI 1	22/29 (75,9%)	19/26 (73,1%)	1,17 [0,34; 3,94] p=0,8086	1,04 [0,76; 1,42] p=0,8059	2,90% [-20,10%; 25,90%] p=0,8054
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$					
GALAXI 1	19/29 (65,5%)	18/26 (69,2%)	0,86 [0,28; 2,66] p=0,7897	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7895	-3,40% [-28,10%; 21,40%] p=0,7903
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$					
GALAXI 1	16/29 (55,2%)	19/26 (73,1%)	0,45 [0,14; 1,42] p=0,1746	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1725	-17,60% [-42,10%; 7,00%] p=0,1609
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$					
GALAXI 1	16/29 (55,2%)	15/26 (57,7%)	0,92 [0,27; 3,09] p=0,8878	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8865	-1,70% [-24,70%; 21,30%] p=0,8869
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ – Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (62,1%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (69,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (75,9%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (73,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (65,5%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (69,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (55,2%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (73,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (55,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (57,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-224: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *IBDQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 28,8$					
GALAXI 2	49/70 (70,0%)	46/68 (67,6%)	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7452	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7405	2,60% [-12,70%; 17,80%] p=0,7419
GALAXI 3	43/70 (61,4%)	41/72 (56,9%)	1,21 [0,62; 2,36] p=0,5784	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5731	4,70% [-11,60%; 21,00%] p=0,5725
Gepoolt G2/G3	92/140 (65,7%)	87/140 (62,1%)	1,18 [0,72; 1,94] p=0,5081	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5031	3,80% [-7,30%; 14,90%] p=0,5029
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9					
GALAXI 2	50/70 (71,4%)	49/68 (72,1%)	0,98 [0,47; 2,05] p=0,9593	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9588	-0,40% [-15,50%; 14,70%] p=0,9591
GALAXI 3	45/70 (64,3%)	47/72 (65,3%)	0,97 [0,49; 1,94] p=0,9357	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9351	-0,70% [-16,40%; 15,10%] p=0,9349
Gepoolt G2/G3	95/140 (67,9%)	96/140 (68,6%)	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9289	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9282	-0,50% [-11,30%; 10,40%] p=0,9283
IBDQ – Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$					
GALAXI 2	49/70 (70,0%)	45/68 (66,2%)	1,20 [0,58; 2,50] p=0,6307	1,06 [0,84; 1,32] p=0,6273	3,80% [-11,40%; 19,00%] p=0,6260
GALAXI 3	43/70 (61,4%)	38/72 (52,8%)	1,43 [0,73; 2,79] p=0,3008	1,17 [0,87; 1,56] p=0,2995	8,70% [-7,50%; 24,90%] p=0,2941

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	92/140 (65,7%)	83/140 (59,3%)	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2496	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2495	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2464
IBDQ – Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$					
GALAXI 2	49/70 (70,0%)	46/68 (67,6%)	1,12 [0,54; 2,35] p=0,7615	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7578	2,40% [-12,70%; 17,50%] p=0,7579
GALAXI 3	38/70 (54,3%)	43/72 (59,7%)	0,80 [0,39; 1,62] p=0,5393	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5334	-4,90% [-20,30%; 10,50%] p=0,5324
Gepoolt G2/G3	87/140 (62,1%)	89/140 (63,6%)	0,95 [0,57; 1,57] p=0,8321	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8306	-1,20% [-12,10%; 9,70%] p=0,8306
IBDQ – Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$					
GALAXI 2	44/70 (62,9%)	41/68 (60,3%)	1,11 [0,56; 2,21] p=0,7746	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7726	2,40% [-13,80%; 18,60%] p=0,7729
GALAXI 3	37/70 (52,9%)	39/72 (54,2%)	0,96 [0,50; 1,87] p=0,9134	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9126	-0,90% [-17,30%; 15,50%] p=0,9125
Gepoolt G2/G3	81/140 (57,9%)	80/140 (57,1%)	1,04 [0,64; 1,68] p=0,8807	1,02 [0,83; 1,24] p=0,8795	0,90% [-10,60%; 12,30%] p=0,8794
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; inkl.: inklusive; 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; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (67,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ – Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (61,4%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (56,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (65,7%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (62,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (71,4%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (72,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (64,3%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (65,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* im Behandlungsarm 95 Ereignisse (67,9%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (68,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (66,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (61,4%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (52,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (65,7%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (59,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (67,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (54,3%) 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.

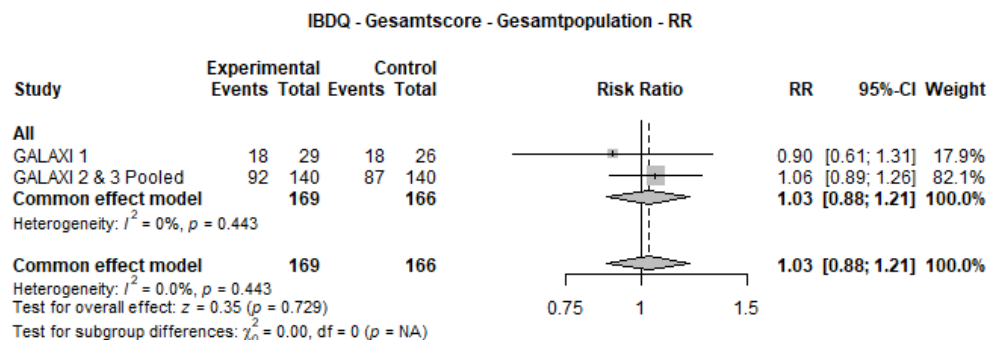
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (62,1%) und im Kontrollarm 89 Ereignisse (63,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (60,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (52,9%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (54,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (57,9%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (57,1%). 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.

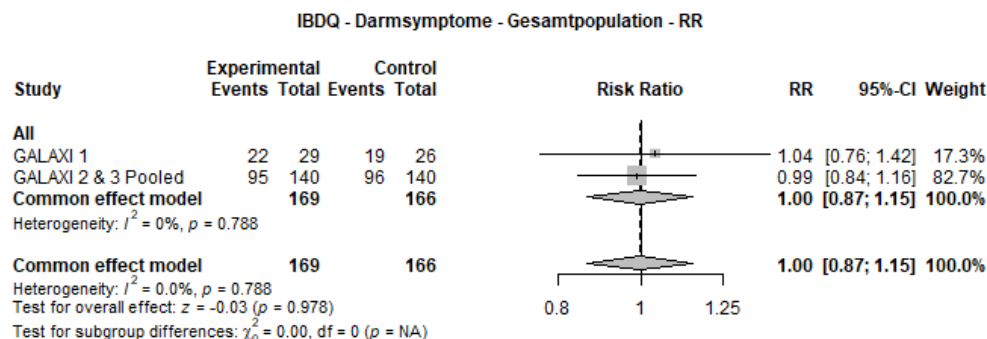


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ - Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *IBDQ - Gesamtscore* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,443$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-118 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,03 [0,88; 1,21] ($p=0,729$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

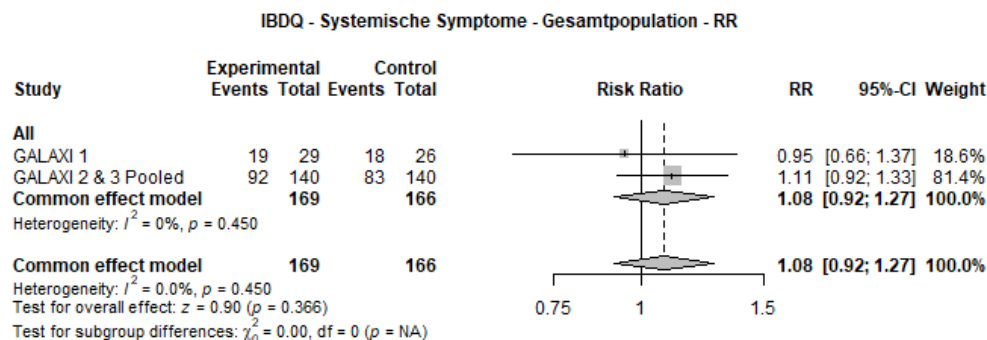


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-119: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,788$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-119 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,00 [0,87; 1,15] ($p=0,978$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

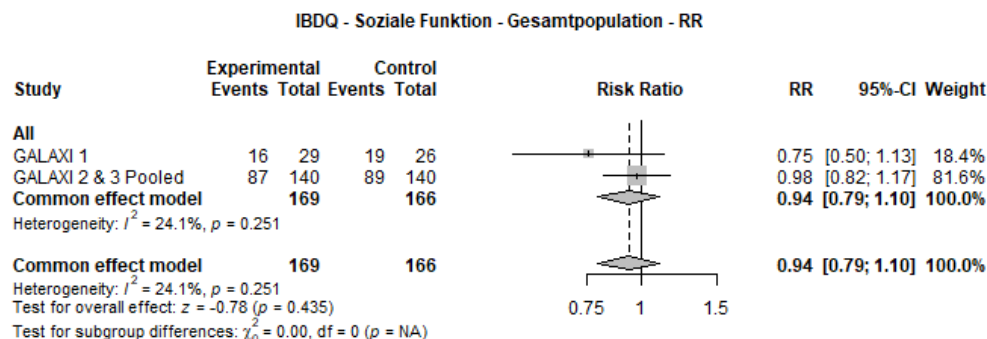


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-120: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,450$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-120 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,08 [0,92; 1,27] ($p=0,366$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

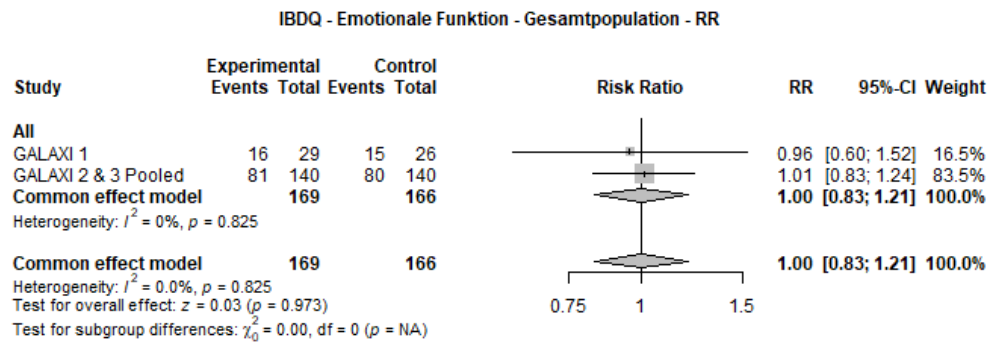


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,251$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-121 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,94 [0,79; 1,10] ($p=0,435$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,825$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-122 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,00 [0,83; 1,21] ($p=0,973$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

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

4.3.1.3.1.15 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-225: Operationalisierung der PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die vier Items aus jeder der sieben 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 (79) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für die Berechnung der 15 %-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 und wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (79). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens, insbesondere zur Herleitung der Schwellenwerte für PCS und MCS siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis des PAS. Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme</i> in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten: Eine Verbesserung um mindestens 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 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.

Studie	Operationalisierung
GALAXI 2	Der PROMIS-29 ist ein validiertes Profil-Instrument zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren. Es ist eine Sammlung von Kurzfragebögen, die vier Items aus jeder der sieben 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. Zusätzlich haben Hays et al. (78) 2 Summenscores, den Physischen Summenscore (PCS) und den Mentalen Summenscore (MCS), die sich aus den Einzelergebnissen der PROMIS-29 v2.0 Domänen und der NRS zur Schmerzintensität ableiten, entwickelt. Im PCS liegt dabei eine stärkere Gewichtung auf Schmerz, körperlicher Funktion und der Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten und im MCS auf Depressivität und Angst. 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 (79) zur Verfügung gestellten Konvertierungstabellen. Die Zeitpunkte für die Erhebung des PROMIS-29 sind: • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn 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 (69) und der Modulvorlage des G-BA (5) dargestellt. Für die Berechnung der 15 %-Schwelle der Domänen des PROMIS-29 und wurden die T-Scores gemäß des offiziellen Manuals des PROMIS-29 v2.0 zugrunde gelegt (79). Dabei wird die Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Für eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens, insbesondere zur Herleitung der Schwellenwerte für PCS und MCS siehe Abschnitt 4.2.5.2.4. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Population sowie der gepoolten ITT-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die statistische Analyse werden verschiedene Responderanalysen zu Woche 48 durchgeführt: • PROMIS-29 Domänen (<i>Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme</i> in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten): Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. • <i>PROMIS-29 PCS und MCS</i>: Eine Verbesserung um ≥ 9 bzw. ≥ 7 Punkte zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline. 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. Fehlende Werte werden mithilfe von Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation (primary analysis set); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation)	

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 4-226: 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Begründung für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einschließlich PCS und MCS) 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 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

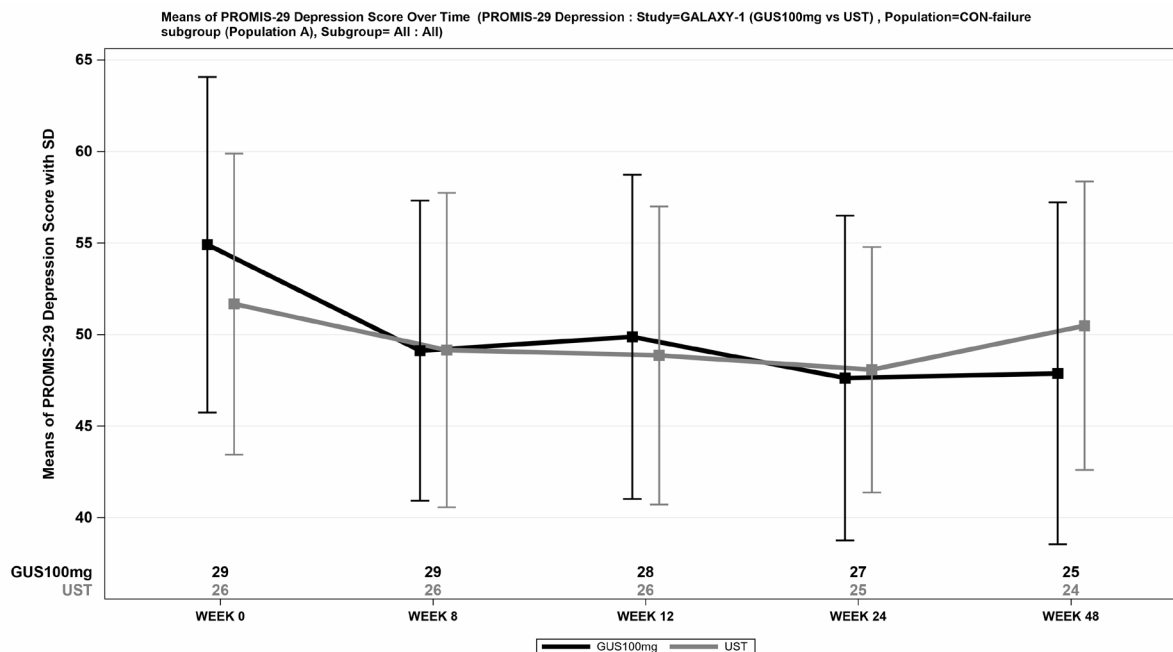
Verlaufswerte – PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Verlaufswerte für die Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des *PROMIS-29* werden für die Studie GALAXI 1 in Tabelle 4-227 bis Tabelle 4-229 und Abbildung 4-123 bis Abbildung 4-125, für die Studie GALAXI 2 in Tabelle 4-230 bis Tabelle 4-234 und Abbildung 4-126 bis Abbildung 4-130, für die Studie GALAXI 3 in Tabelle 4-235 bis Tabelle 4-235 und Abbildung 4-131 bis Abbildung 4-135 und für die gepoolten Analysen in Tabelle 4-240 bis Tabelle 4-244 und Abbildung 4-136 bis Abbildung 4-140 dargestellt.

GALAXI 1

Tabelle 4-227: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	54,910	9,163	26	51,669	8,219
Woche 8	29	49,124	8,200	26	49,158	8,584
Woche 12	28	49,875	8,860	26	48,865	8,149
Woche 24	27	47,626	8,875	25	48,080	6,703
Woche 48	25	47,884	9,338	24	50,488	7,877
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (10)						



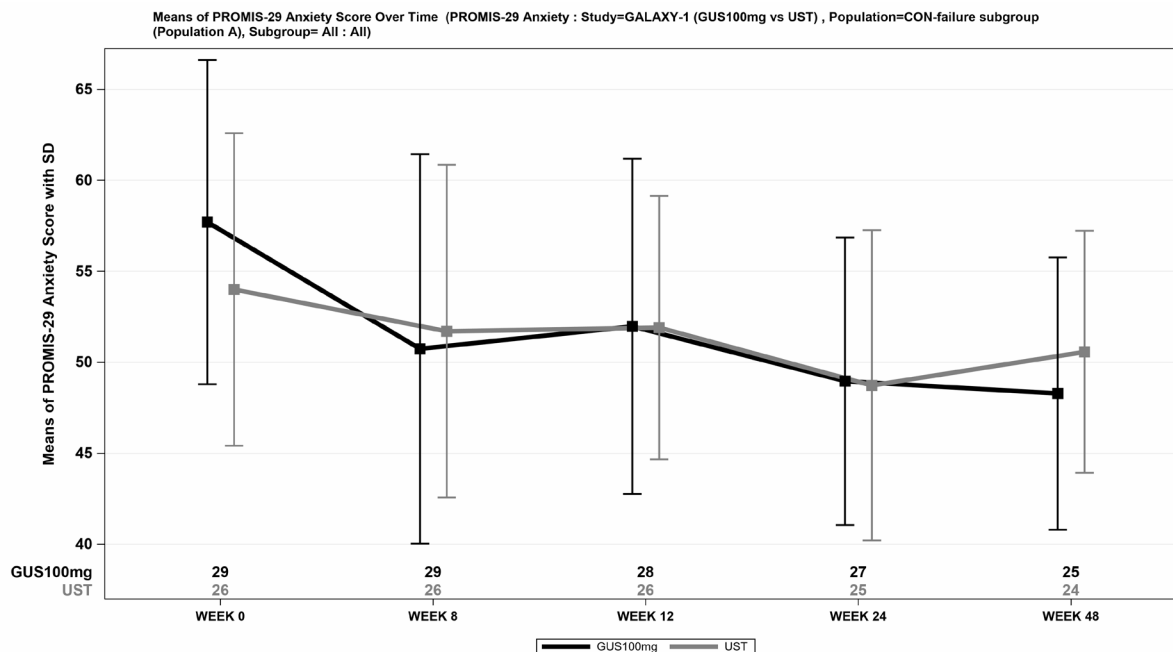
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-123: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-228: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	57,703	8,917	26	54,012	8,588
Woche 8	29	50,741	10,697	26	51,712	9,145
Woche 12	28	51,975	9,219	26	51,912	7,238
Woche 24	27	48,959	7,905	25	48,736	8,522
Woche 48	25	48,284	7,483	24	50,579	6,663
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

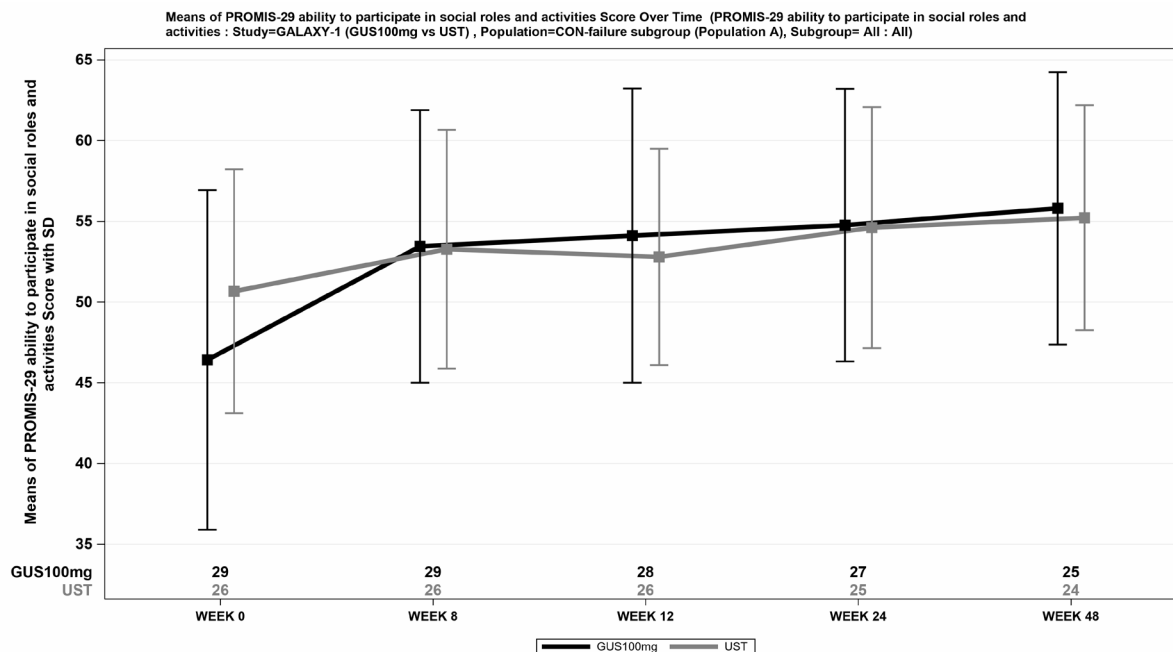
Abbildung 4-124: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Tabelle 4-229: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	29	46,414	10,514	26	50,673	7,552
Woche 8	29	53,445	8,444	26	53,285	7,390
Woche 12	28	54,114	9,107	26	52,796	6,692
Woche 24	27	54,767	8,435	25	54,616	7,476
Woche 48	25	55,808	8,424	24	55,229	6,973

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

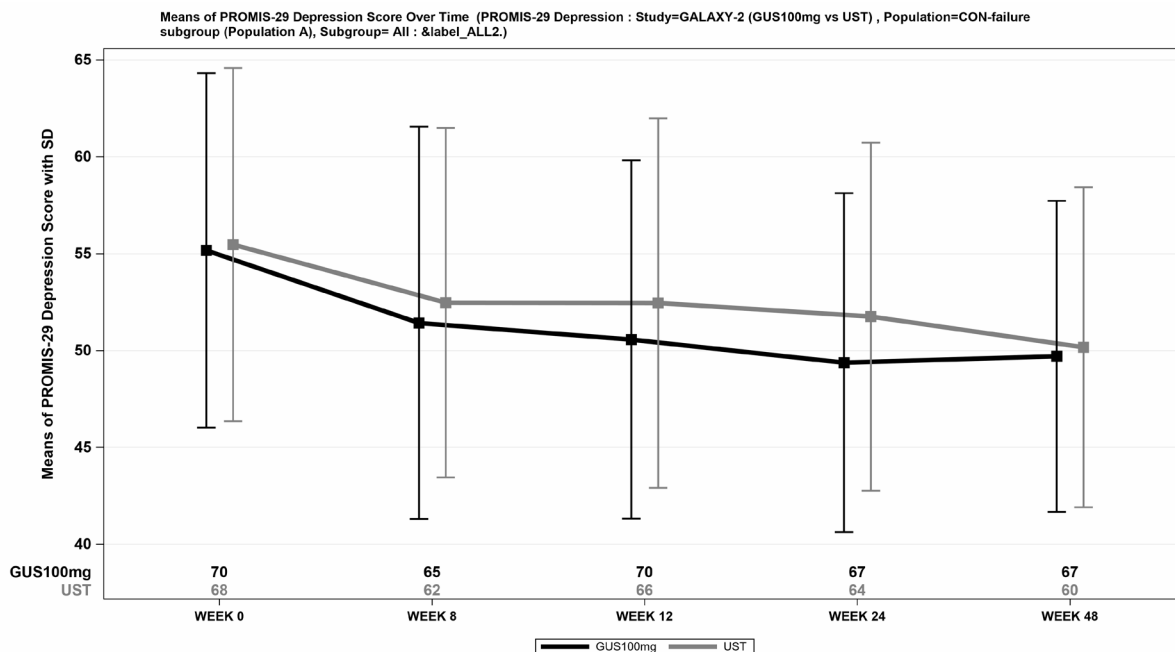
Abbildung 4-125: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die Primäre Analysepopulation (GALAXI 1)

GALAXI 2

Tabelle 4-230: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	55,167	9,146	68	55,465	9,116
Woche 8	65	51,429	10,130	62	52,468	9,021
Woche 12	70	50,571	9,249	66	52,448	9,542
Woche 24	67	49,375	8,760	64	51,753	8,980
Woche 48	67	49,701	8,029	60	50,167	8,261

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



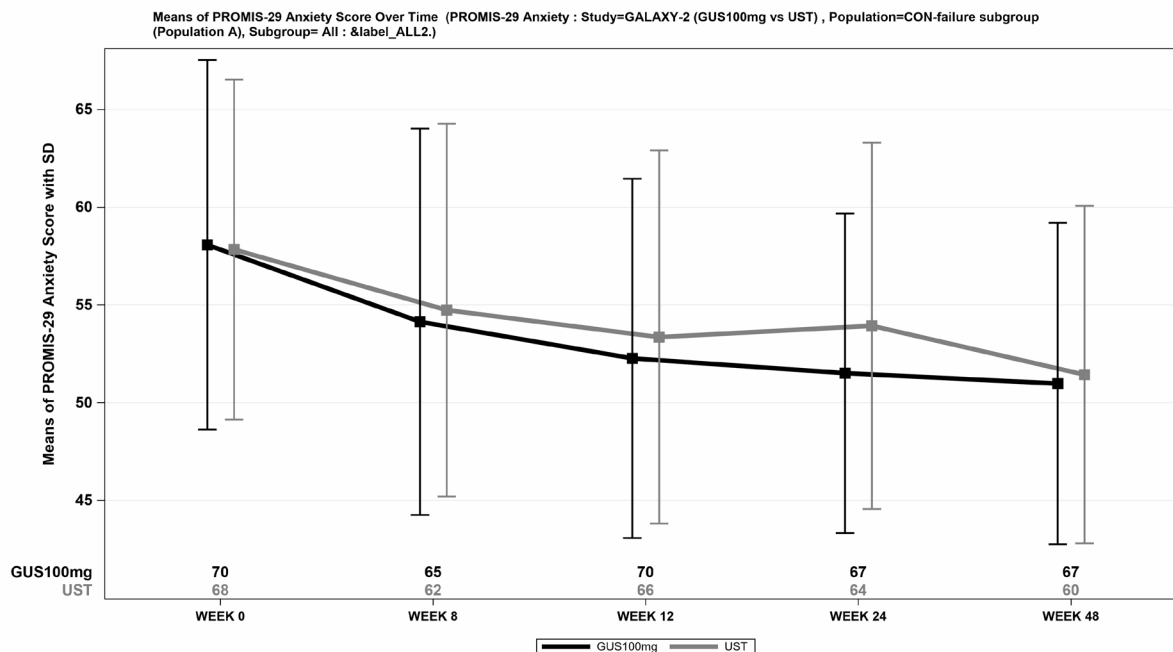
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-126: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments PROMIS-29 *Depressivität* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-231: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	58,080	9,453	68	57,829	8,699
Woche 8	65	54,138	9,886	62	54,735	9,536
Woche 12	70	52,270	9,186	66	53,358	9,549
Woche 24	67	51,506	8,174	64	53,933	9,370
Woche 48	67	50,978	8,221	60	51,440	8,634
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



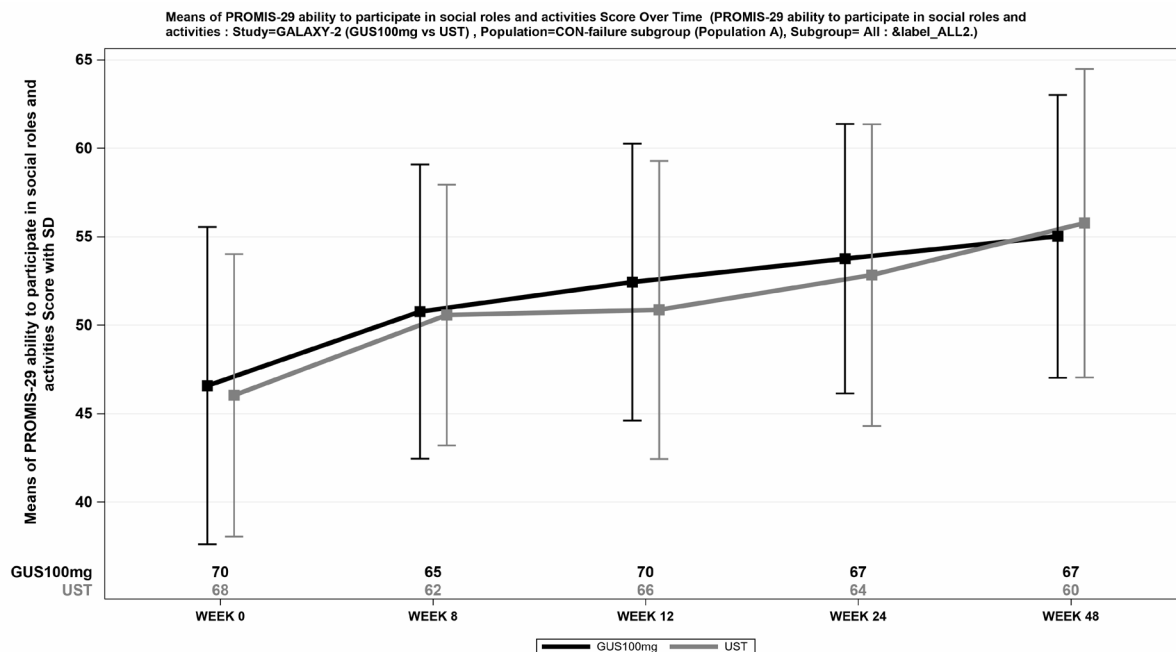
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-127: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-232: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	46,589	8,970	68	46,038	7,983
Woche 8	65	50,768	8,307	62	50,576	7,370
Woche 12	70	52,439	7,827	66	50,873	8,431
Woche 24	67	53,764	7,624	64	52,834	8,531
Woche 48	67	55,028	7,986	60	55,778	8,724
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



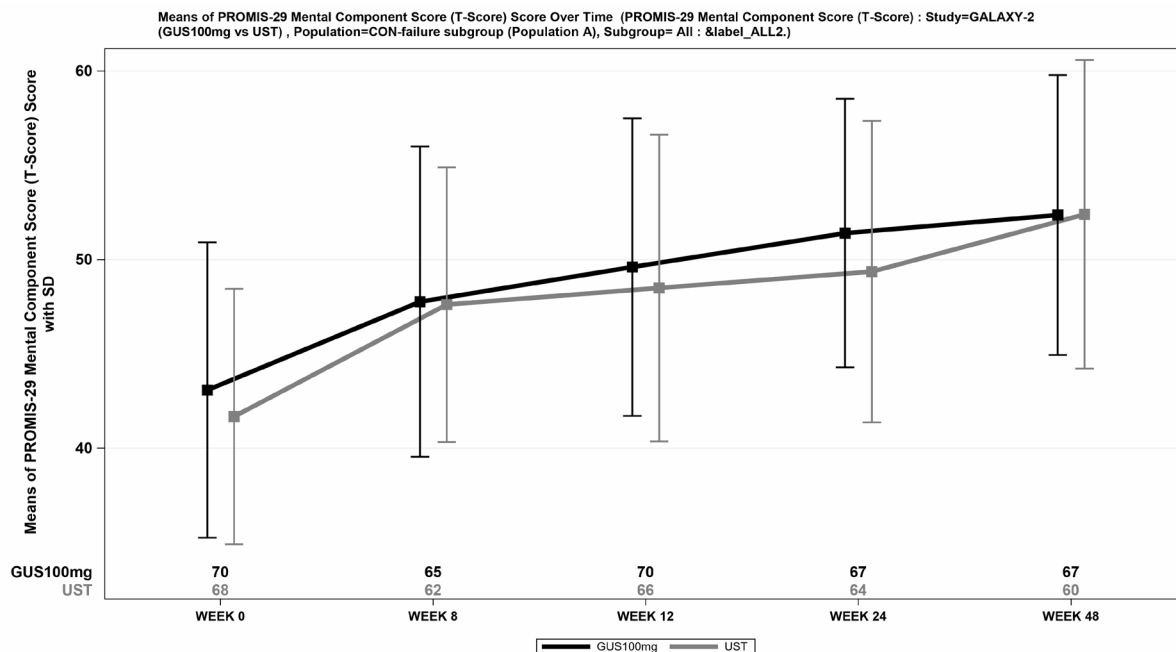
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-128: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-233: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	43,090	7,834	68	41,680	6,768
Woche 8	65	47,773	8,228	62	47,616	7,284
Woche 12	70	49,606	7,883	66	48,496	8,135
Woche 24	67	51,411	7,115	64	49,370	7,987
Woche 48	67	52,371	7,420	60	52,408	8,182
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

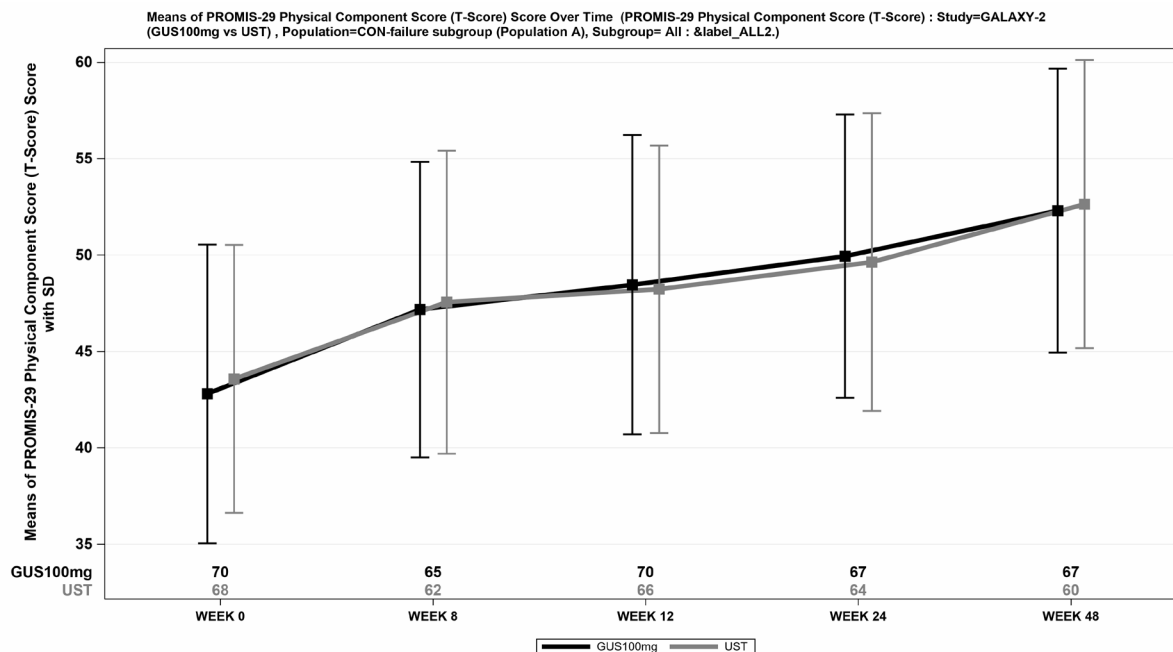
Quelle: (10)

Abbildung 4-129: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Tabelle 4-234: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	70	42,805	7,750	68	43,578	6,948
Woche 8	65	47,174	7,662	62	47,556	7,868
Woche 12	70	48,462	7,767	66	48,228	7,464
Woche 24	67	49,946	7,343	64	49,639	7,717
Woche 48	67	52,301	7,365	60	52,643	7,482

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-130: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (GALAXI 2)

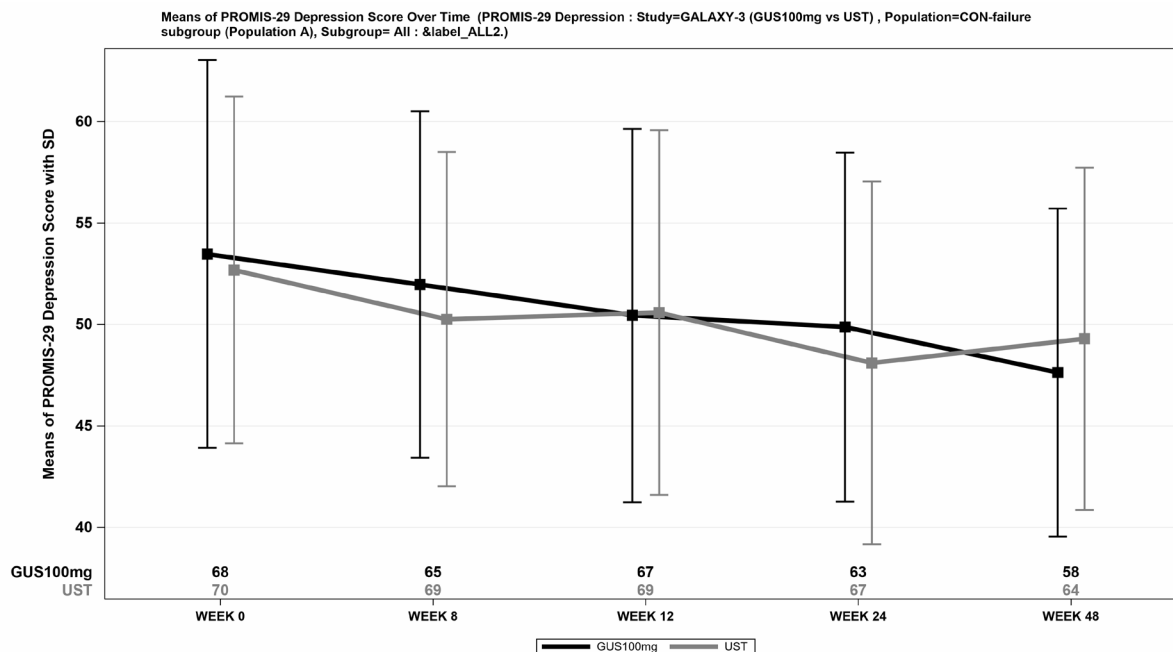
GALAXI 3

Tabelle 4-235: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	53,478	9,563	70	52,689	8,541
Woche 8	65	51,971	8,530	69	50,264	8,239
Woche 12	67	50,448	9,204	69	50,596	8,993
Woche 24	63	49,871	8,605	67	48,106	8,940
Woche 48	58	47,631	8,083	64	49,295	8,448

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

Quelle: (10)



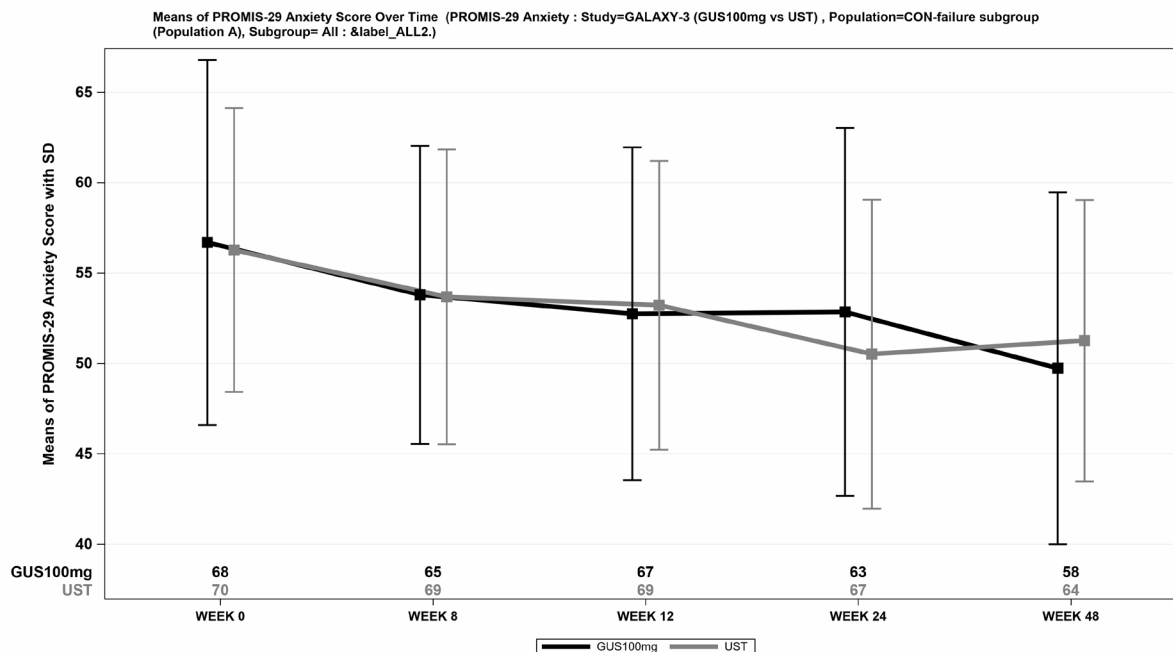
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-131: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-236: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	56,690	10,100	70	56,276	7,857
Woche 8	65	53,797	8,251	69	53,686	8,149
Woche 12	67	52,757	9,208	69	53,220	7,993
Woche 24	63	52,856	10,178	67	50,518	8,555
Woche 48	58	49,736	9,734	64	51,266	7,781
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



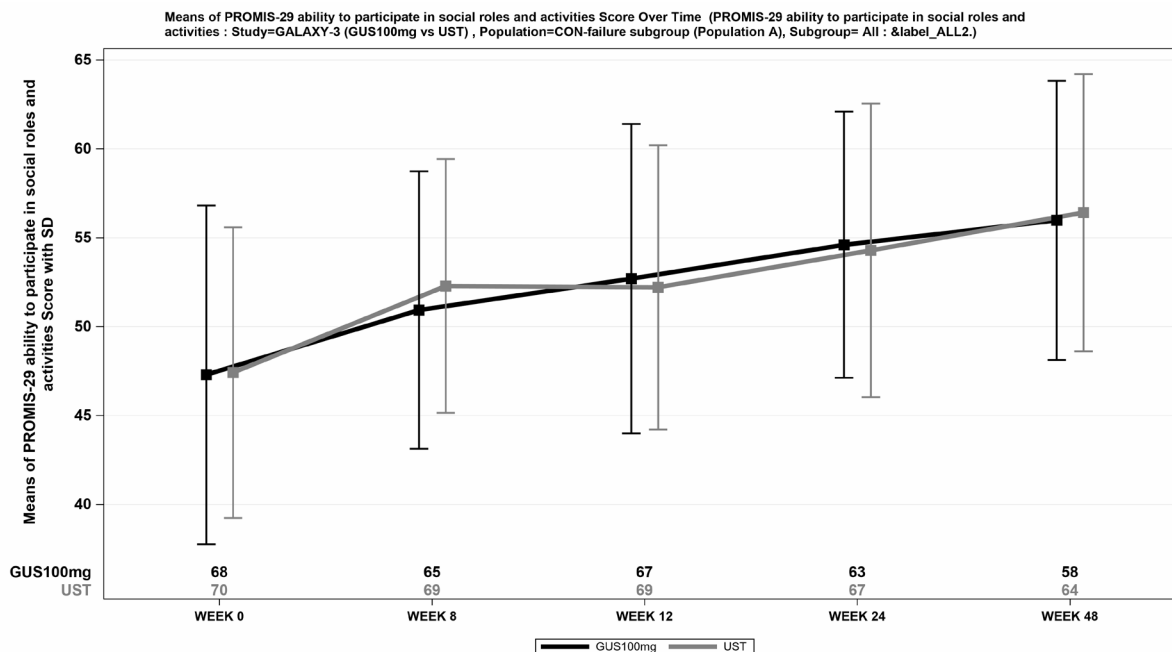
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-132: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-237: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	47,290	9,533	70	47,414	8,176
Woche 8	65	50,929	7,813	69	52,290	7,128
Woche 12	67	52,697	8,704	69	52,212	7,996
Woche 24	63	54,605	7,489	67	54,293	8,251
Woche 48	58	55,976	7,841	64	56,409	7,792
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

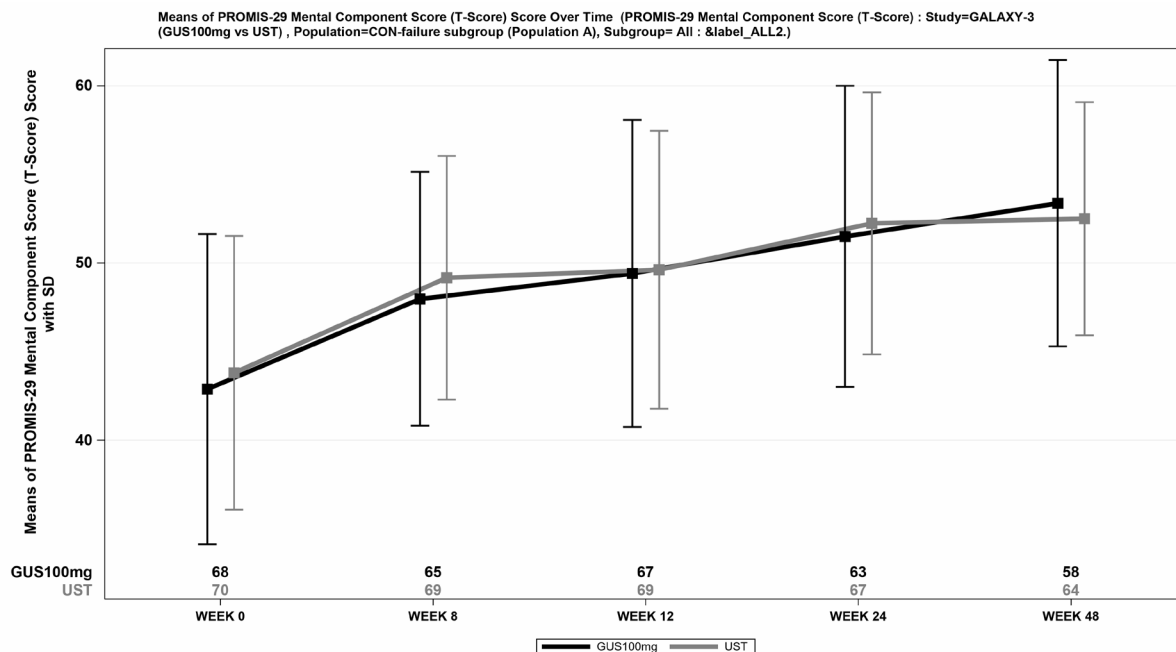
Abbildung 4-133: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-238: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	42,884	8,748	70	43,808	7,722
Woche 8	65	47,972	7,156	69	49,160	6,866
Woche 12	67	49,414	8,651	69	49,622	7,840
Woche 24	63	51,495	8,495	67	52,236	7,399
Woche 48	58	53,366	8,079	64	52,506	6,573

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

Quelle: (10)



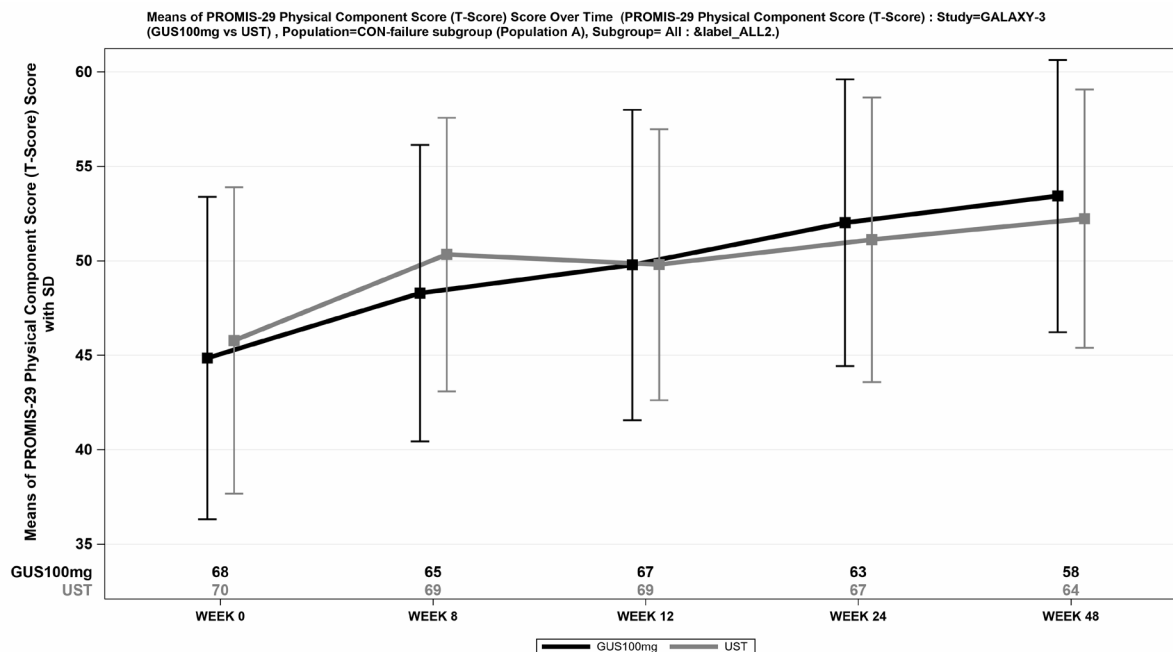
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-134: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Tabelle 4-239: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	68	44,861	8,532	70	45,781	8,107
Woche 8	65	48,295	7,844	69	50,338	7,235
Woche 12	67	49,787	8,215	69	49,807	7,177
Woche 24	63	52,025	7,599	67	51,123	7,538
Woche 48	58	53,433	7,203	64	52,233	6,843
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

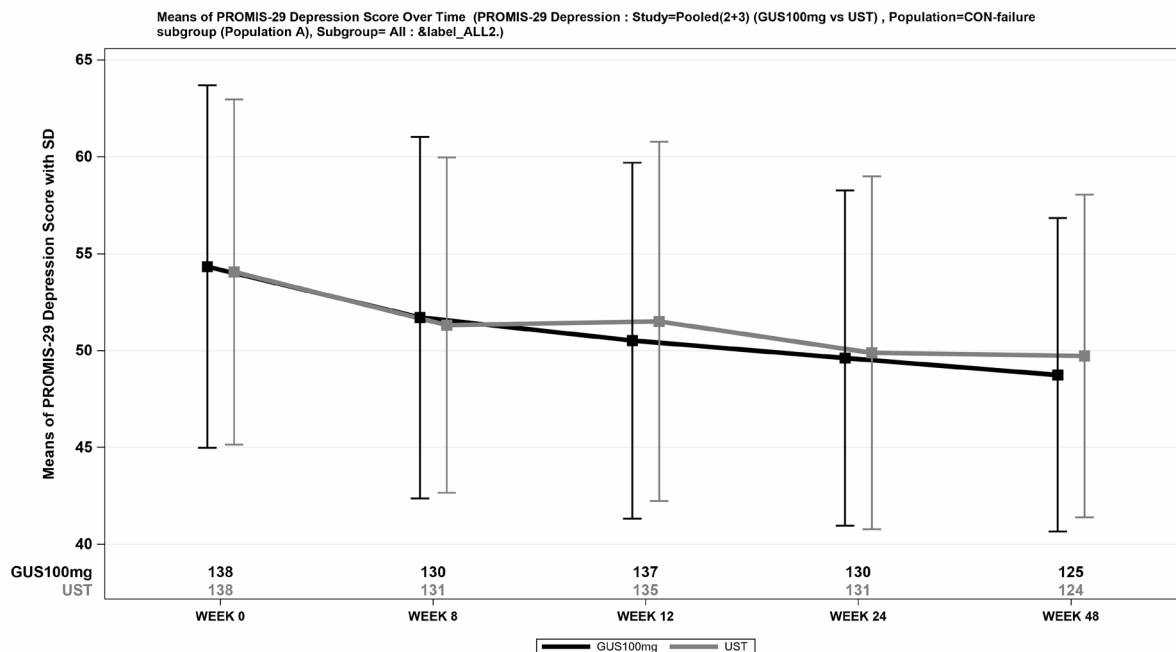
Quelle: (10)

Abbildung 4-135: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (GALAXI 3)

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-240: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	54,335	9,358	138	54,057	8,906
Woche 8	130	51,700	9,332	131	51,307	8,655
Woche 12	137	50,511	9,193	135	51,501	9,278
Woche 24	130	49,615	8,655	131	49,888	9,111
Woche 48	125	48,741	8,088	124	49,717	8,336
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



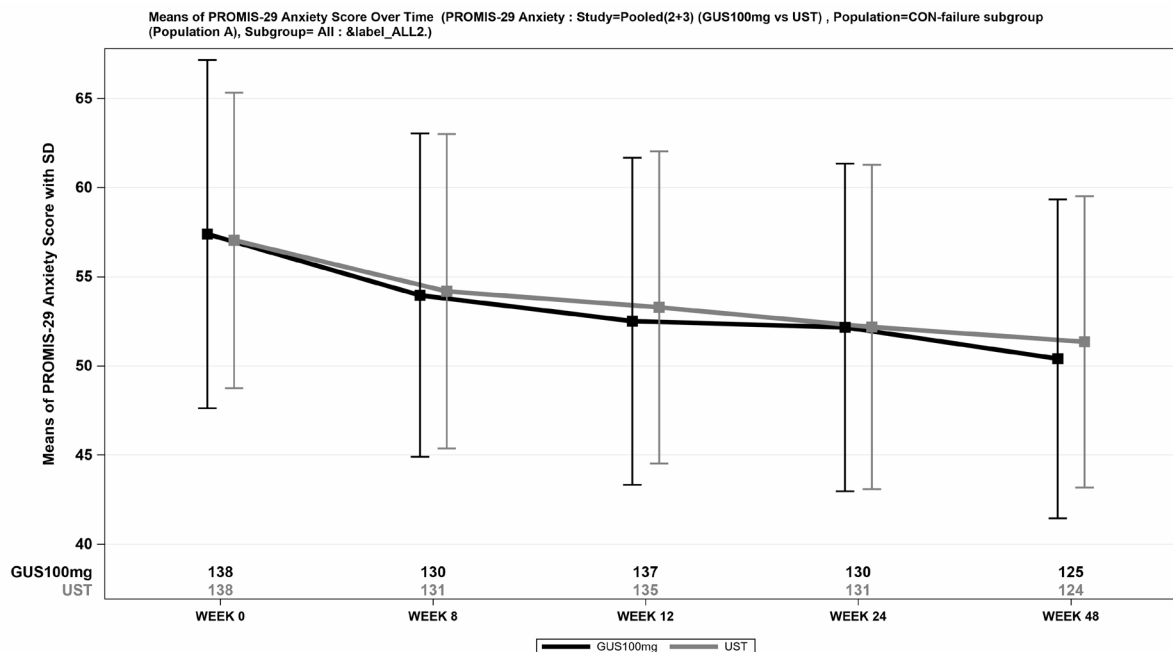
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-136: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Depressivität* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-241: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	57,395	9,766	138	57,041	8,289
Woche 8	130	53,968	9,072	131	54,182	8,813
Woche 12	137	52,508	9,166	135	53,287	8,755
Woche 24	130	52,160	9,188	131	52,186	9,091
Woche 48	125	50,402	8,939	124	51,350	8,171
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)						
Quelle: (10)						



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

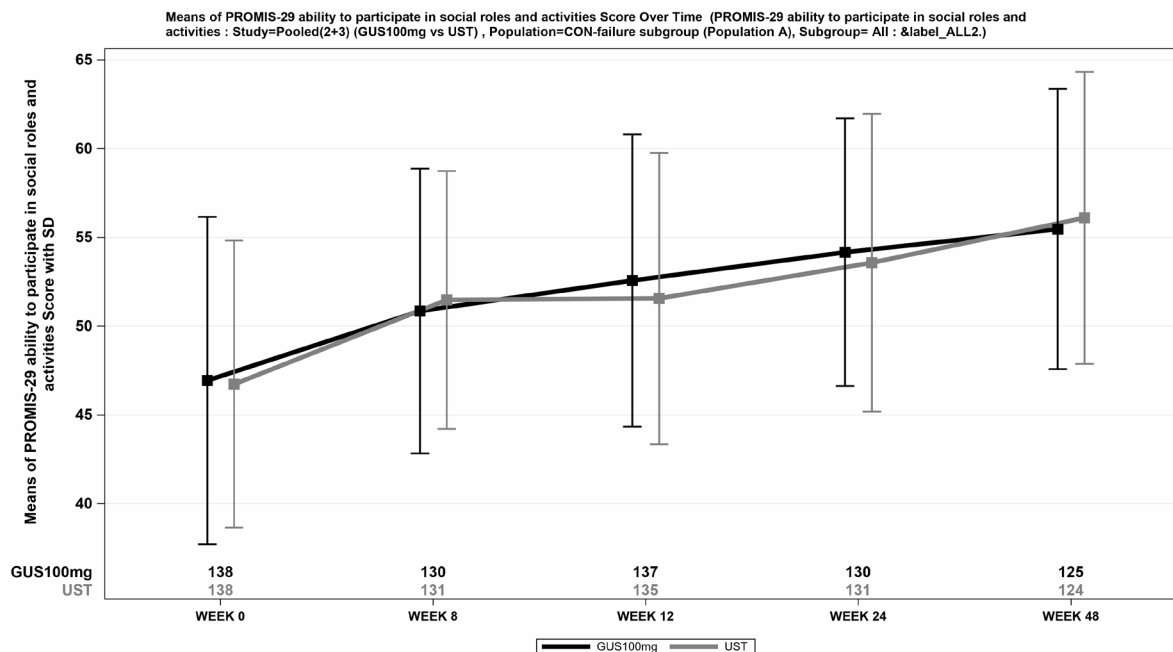
Abbildung 4-137: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Angst* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-242: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	46,934	9,224	138	46,736	8,082
Woche 8	130	50,848	8,033	131	51,479	7,266
Woche 12	137	52,565	8,238	135	51,557	8,208
Woche 24	130	54,172	7,541	131	53,580	8,388
Woche 48	125	55,468	7,901	124	56,104	8,228

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

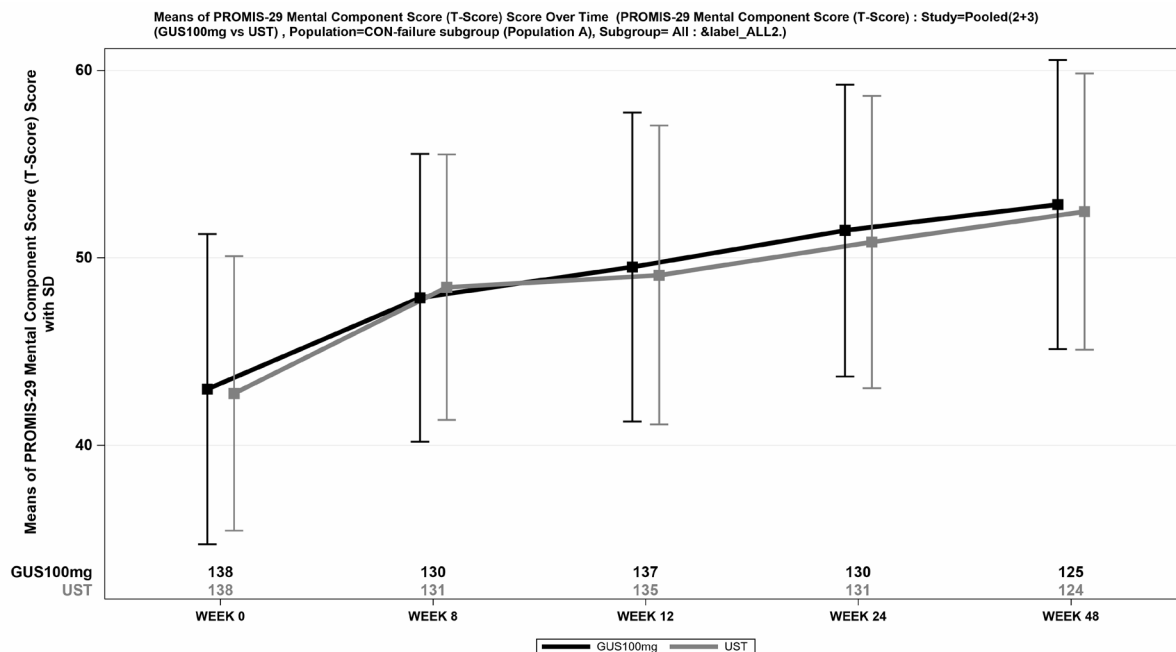
Abbildung 4-138: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-243: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	42,988	8,267	138	42,760	7,320
Woche 8	130	47,873	7,681	131	48,429	7,082
Woche 12	137	49,512	8,237	135	49,071	7,975
Woche 24	130	51,452	7,784	131	50,836	7,796
Woche 48	125	52,833	7,717	124	52,458	7,365

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

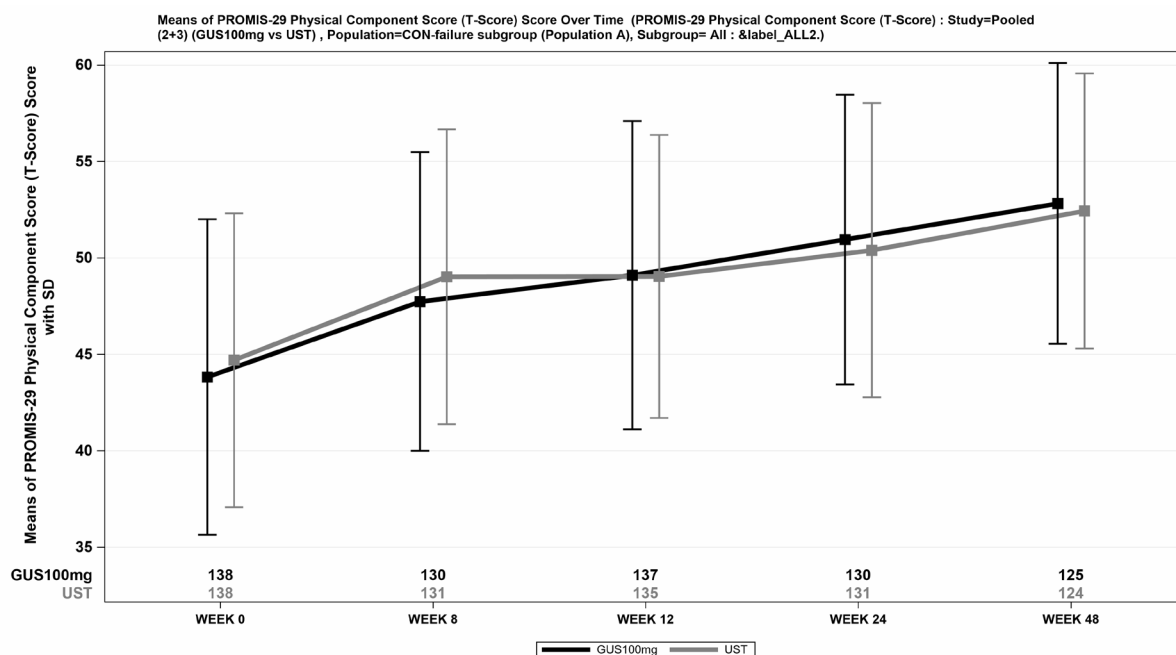
Abbildung 4-139: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 MCS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Tabelle 4-244: Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3					
	Guselkumab			Ustekinumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	43,818	8,180	138	44,696	7,611
Woche 8	130	47,734	7,744	131	49,021	7,640
Woche 12	137	49,110	7,987	135	49,035	7,334
Woche 24	130	50,953	7,512	131	50,398	7,633
Woche 48	125	52,826	7,283	124	52,431	7,133

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

Quelle: (10)



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-140: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PROMIS-29 PCS* für die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

GALAXI 1

Tabelle 4-245: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 5,76$					
GALAXI 1	15/29 (51,7%)	7/26 (26,9%)	3,80 [1,04; 13,85] p=0,0407	1,96 [1,00; 3,84] p=0,0512	25,50% [2,80%; 48,10%] p=0,0278
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$					
GALAXI 1	17/29 (58,6%)	8/26 (30,8%)	3,23 [1,05; 9,91] p=0,0357	1,92 [1,00; 3,67] p=0,0497	28,20% [3,00%; 53,40%] p=0,0282
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$					
GALAXI 1	16/29 (55,2%)	13/26 (50,0%)	1,26 [0,43; 3,73] p=0,6691	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6706	5,60% [-20,30%; 31,60%] p=0,6694
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert $\geq 5,76$* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (51,7%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (26,9%). Für das Odds Ratio (OR=3,80 [1,04; 13,85]; p=0,0407) und die Risikodifferenz (RD=25,50% [2,80%; 48,10%]; p=0,0278) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (58,6%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (30,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,23 [1,05; 9,91]; p=0,0357), das Relative Risiko (RR=1,92 [1,00; 3,67]; p=0,0497) und die Risikodifferenz (RD=28,20% [3,00%; 53,40%]; p=0,0282) signifikante Unterschiede.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten* Schwellenwert $\geq 5,51$ im Behandlungsarm 16 Ereignisse (55,2%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-246: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 7					
GALAXI 2	29/70 (41,4%)	24/68 (35,3%)	1,38 [0,68; 2,80] p=0,3610	1,21 [0,80; 1,84] p=0,3671	7,40% [-8,50%; 23,20%] p=0,3627
GALAXI 3	24/70 (34,3%)	22/72 (30,6%)	1,19 [0,58; 2,41] p=0,6429	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6394	3,70% [-11,60%; 19,00%] p=0,6392
Gepoolt G2/G3	53/140 (37,9%)	46/140 (32,9%)	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3443	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3437	5,40% [-5,80%; 16,60%] p=0,3428
PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 9					
GALAXI 2	20/70 (28,6%)	18/68 (26,5%)	1,19 [0,55; 2,56] p=0,6586	1,13 [0,66; 1,91] p=0,6592	3,30% [-11,20%; 17,80%] p=0,6586
GALAXI 3	16/70 (22,9%)	12/72 (16,7%)	1,47 [0,65; 3,36] p=0,3522	1,37 [0,71; 2,66] p=0,3517	6,30% [-7,00%; 19,60%] p=0,3533
Gepoolt G2/G3	36/140 (25,7%)	30/140 (21,4%)	1,30 [0,75; 2,26] p=0,3411	1,23 [0,80; 1,87] p=0,3446	4,80% [-5,20%; 14,80%] p=0,3448
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7					
GALAXI 2	28/70 (40,0%)	25/68 (36,8%)	1,19 [0,58; 2,42] p=0,6418	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6390	3,80% [-11,90%; 19,40%] p=0,6390
GALAXI 3	25/70 (35,7%)	26/72 (36,1%)	0,97 [0,48; 1,96] p=0,9318	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9307	-0,70% [-16,20%; 14,80%] p=0,9307
Gepoolt G2/G3	53/140 (37,9%)	51/140 (36,4%)	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7822	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7815	1,60% [-9,70%; 12,90%] p=0,7819

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥9					
GALAXI 2	25/70 (35,7%)	22/68 (32,4%)	1,19 [0,57; 2,47] p=0,6370	1,11 [0,71; 1,75] p=0,6361	3,70% [-11,60%; 19,00%] p=0,6356
GALAXI 3	20/70 (28,6%)	18/72 (25,0%)	1,17 [0,55; 2,49] p=0,6822	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6803	3,00% [-11,40%; 17,40%] p=0,6809
Gepoolt G2/G3	45/140 (32,1%)	40/140 (28,6%)	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5076	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5079	3,60% [-7,10%; 14,40%] p=0,5081
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥7					
GALAXI 2	39/70 (55,7%)	37/68 (54,4%)	1,05 [0,53; 2,08] p=0,8884	1,02 [0,76; 1,37] p=0,8891	1,20% [-15,10%; 17,40%] p=0,8891
GALAXI 3	25/70 (35,7%)	36/72 (50,0%)	0,55 [0,27; 1,09] p=0,0922	0,72 [0,49; 1,05] p=0,0905	-13,90% [-29,60%; 1,80%] p=0,0823
Gepoolt G2/G3	64/140 (45,7%)	73/140 (52,1%)	0,78 [0,49; 1,26] p=0,3091	0,88 [0,70; 1,12] p=0,3088	-6,00% [-17,60%; 5,50%] p=0,3069
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥9					
GALAXI 2	29/70 (41,4%)	33/68 (48,5%)	0,72 [0,37; 1,42] p=0,3412	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3495	-7,90% [-24,40%; 8,50%] p=0,3455
GALAXI 3	23/70 (32,9%)	33/72 (45,8%)	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1275	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1257	-12,50% [-28,20%; 3,20%] p=0,1177
Gepoolt G2/G3	52/140 (37,1%)	66/140 (47,1%)	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0953	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0976	-9,80% [-21,20%; 1,70%] p=0,0937
PROMIS-29 -Mentaler Summenscore MCID ≥7					
GALAXI 2	41/70 (58,6%)	41/68 (60,3%)	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8831	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8821	-1,20% [-17,50%; 15,00%] p=0,8826
GALAXI 3	33/70 (47,1%)	34/72 (47,2%)	0,99 [0,51; 1,91] p=0,9752	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9749	-0,30% [-16,70%; 16,20%] p=0,9749
Gepoolt G2/G3	74/140 (52,9%)	75/140 (53,6%)	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9455	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9450	-0,40% [-12,00%; 11,20%] p=0,9451

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Mentaler Summenscore MCID ≥9					
GALAXI 2	33/70 (47,1%)	33/68 (48,5%)	0,96 [0,48; 1,90] p=0,9025	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9014	-1,00% [-17,30%; 15,30%] p=0,9020
GALAXI 3	29/70 (41,4%)	29/72 (40,3%)	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9046	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9029	1,00% [-15,10%; 17,00%] p=0,9031
Gepoolt G2/G3	62/140 (44,3%)	62/140 (44,3%)	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9621	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9617	0,30% [-11,20%; 11,80%] p=0,9618
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥7					
GALAXI 2	42/70 (60,0%)	33/68 (48,5%)	1,55 [0,78; 3,10] p=0,2108	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2171	10,30% [-5,90%; 26,50%] p=0,2118
GALAXI 3	29/70 (41,4%)	26/72 (36,1%)	1,27 [0,63; 2,57] p=0,5031	1,14 [0,77; 1,69] p=0,5036	5,20% [-10,20%; 20,60%] p=0,5062
Gepoolt G2/G3	71/140 (50,7%)	59/140 (42,1%)	1,41 [0,88; 2,26] p=0,1451	1,20 [0,94; 1,55] p=0,1508	8,60% [-3,10%; 20,30%] p=0,1488
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥9					
GALAXI 2	39/70 (55,7%)	30/68 (44,1%)	1,56 [0,78; 3,11] p=0,2062	1,24 [0,89; 1,72] p=0,2113	10,50% [-5,70%; 26,70%] p=0,2050
GALAXI 3	23/70 (32,9%)	22/72 (30,6%)	1,12 [0,54; 2,31] p=0,7609	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7577	2,30% [-12,70%; 17,40%] p=0,7594
Gepoolt G2/G3	62/140 (44,3%)	52/140 (37,1%)	1,35 [0,84; 2,18] p=0,2163	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2187	7,20% [-4,20%; 18,70%] p=0,2170
a: Analyse-Population: ITT-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte ITT-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤300 oder >300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤12 oder >12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); 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 Risiko; vs.: versus; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)					

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (41,4%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (35,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (34,3%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (32,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (28,6%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (26,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (22,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (25,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (21,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (36,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (36,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (36,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (32,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (28,6%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (25,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (32,1%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (28,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (54,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (35,7%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (45,7%) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (52,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (41,4%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (45,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (37,1%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (47,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (58,6%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (60,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (47,1%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (47,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (52,9%) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (53,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (47,1%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (41,4%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (60,0%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (48,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (41,4%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (36,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (42,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 in der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (55,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (44,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (32,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (30,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (44,3 %) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (37,1%). 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. Es wird keine metaanalytische Zusammenfassung durchgeführt, da die MCIDs bzw. die Schwellenwerte zwischen den Studien GALAXI 1 und GALAXI 2/GALAXI 3 unterschiedlich sind bzw. der Endpunkt in GALAXI 1 nicht präspezifiziert war und entsprechend nicht ausgewertet wurde (PCS und MCS).

4.3.1.3.1.16 Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-247: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
GALAXI 1	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). 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) (GALAXI 1: Version 23.0, GALAXI 2/GALAXI 3: Version 26.0) vorgenommen. Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte in der Studie GALAXI 1 gemäß Studienprotokoll nach der Einteilung mild, moderat und schwer (40). Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte zu geplanten Zeitpunkten: • zu Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48. • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (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 eingestuft PT sind die erwarteten UE, die im <i>Anticipated Events Safety Monitoring Plan</i> Version 3.0 (ASMP) (160) für die Studie GALAXI 1 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 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 (161). Somit sind die Vollständigkeit und Relevanz der ausgewählten PT sichergestellt. Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT)).

Studie	Operationalisierung
	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 GALAXI 1 werden darüber hinaus UE 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 genauen Definitionen der UE 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 • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten wird mithilfe der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (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 (155). 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, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48. • SID (wenn zutreffend) • FES (wenn zutreffend) Die Auswertung des C-SSRS erfolgt im vorliegenden Dossier für die Items: • Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten

Studie	Operationalisierung
	• Jegliche Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten • Suizidgedanken • Suizidales Verhalten Die Analyse der UE und 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. Es werden die Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt. 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.
GALAXI 2	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). 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) (GALAXI 1: Version 23.0, GALAXI 2/GALAXI 3: Version 26.0) vorgenommen. Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte in der Studie GALAXI 2 gemäß Studienprotokoll nach der Einteilung mild, moderat und schwer (40). Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte zu geplanten Zeitpunkten: • zu Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48. • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (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 eingestuft PT sind die erwarteten UE, die im <i>Anticipated Events Safety Monitoring Plan</i> Version 3.0 (ASMP) (160) für die Studie GALAXI 2 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

Studie	Operationalisierung
	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 (161). Somit sind die Vollständigkeit und Relevanz der ausgewählten PT sichergestellt. 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 GALAXI 2 werden darüber hinaus UE 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 parasitäre Erkrankungen (SOC) • Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche) • Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen • Schwere kardiale Komplikationen (MACE) • Venöse Thromboembolien • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche) • Infusionsreaktionen • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle • Suizidgedanken und suizidales Verhalten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten wird mithilfe der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (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. (155). 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: • 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48. • SID (wenn zutreffend)

Studie	Operationalisierung
	• FES (wenn 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 und 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. Es werden die Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt. 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.
GALAXI 3	Analog zu GALAXI 2
	Abkürzungen: ASMP: Plan zur Überwachung der Sicherheit erwarteter Ereignisse (Anticipated Events Safety Monitoring Plan); C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; eCRF: elektronisches Fallberichtsfomular (electronic Case Report Form); FES: Finale Wirksamkeits- und Sicherheitsvisite (final efficacy and safety visit); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLT: Übergeordneter Begriff (High Level Term); KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SID: Abbruch der Studienmedikation (Study Intervention Discontinuation); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA oder Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events); UE: Unerwünschte Ereignisse

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 4-248: 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
GALAXI 1						
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
GALAXI 2						
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
GALAXI 3						
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
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte zur 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten randomisierten Population. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit wird entsprechend für die Studie GALAXI 1 als niedrig eingestuft.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte zur 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit wird entsprechend für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie die gepoolten Analysen als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial des C-SSRS

Tabelle 4-249: 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
GALAXI 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GALAXI 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Einschätzung für die Einzelstudien GALAXI 2 und GALAXI 3 gilt analog für die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3.						

GALAXI 1

Bei der Studie GALAXI 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie GALAXI 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte zur 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten randomisierten Population. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes C-SSRS in der Studie GALAXI 1 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 der Teilpopulation A aus der Safety-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in der Tabelle Tabelle 4-250.

Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der Safety-Population 100%. Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der Safety-Population ebenfalls bei mindestens 71%. Die zu Woche 48 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 GALAXI 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Bei den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten der Endpunkte zur 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 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. 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 für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit wird entsprechend für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie die gepoolten Analysen als niedrig eingestuft.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *C-SSRS* in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 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 der Teilpopulation A aus der ITT-Population. Ergänzend werden die Rücklaufquoten der Population unter Behandlung dargestellt. Die entsprechenden Werte für beide Auswertungen finden sich in den Tabellen Tabelle 4-251 (GALAXI 2), Tabelle 4-252 (GALAXI 3) und Tabelle 4-253 (gepoolte Analysen). Die Rücklaufquote zu Baseline (entspricht Woche 0) beträgt in der Studie GALAXI 2 in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (GUS 100 mg q8w und UST) in der ITT-Population 100% und in der Studie GALAXI 3 in beiden Studienarmen mindestens 100% (gepoolte Analysen: 100%).

Die Rücklaufquote zu Woche 48 liegt in der ITT-Population der Studie GALAXI 2 bei mindestens 88% und in der Studie GALAXI 3 bei mindestens 84% (gepoolte Analysen: 89%). Die zu Woche 48 erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangswert vorliegt, unterscheiden sich in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen geringfügig zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen.

GALAXI 1

Tabelle 4-250: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments C-SSRS für die Population unter Behandlung und die Safety Population (GALAXI 1)

Visite	GALAXI 1							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten Safety Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	35	35 (100,0%)	30	30 (100,0%)	35	35 (100,0%)	30	30 (100,0%)
Woche 8	31	30 (96,8%)	30	29 (96,7%)	35	30 (85,7%)	30	29 (96,7%)
Woche 12	29	28 (96,6%)	28	26 (92,9%)	35	32 (91,4%)	30	26 (86,7%)
Woche 24	28	28 (100,0%)	26	26 (100,0%)	35	28 (80,0%)	30	26 (86,7%)
Woche 48	24	24 (100,0%)	24	24 (100,0%)	35	25 (71,4%)	30	24 (80,0%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

GALAXI 2

Tabelle 4-251: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments C-SSRS für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 2)

Visite	GALAXI 2							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)	70	70 (100,0%)	68	68 (100,0%)
Woche 8	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	69 (98,6%)	68	66 (97,1%)
Woche 12	70	69 (98,6%)	67	66 (98,5%)	70	70 (100,0%)	68	66 (97,1%)
Woche 24	69	68 (98,6%)	64	64 (100,0%)	70	68 (97,1%)	68	64 (94,1%)
Woche 48	67	67 (100,0%)	60	60 (100,0%)	70	67 (95,7%)	68	60 (88,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

GALAXI 3

Tabelle 4-252: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments C-SSRS für die Population unter Behandlung und die ITT Population (GALAXI 3)

Visite	GALAXI 3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)	70	70 (100,0%)	72	72 (100,0%)
Woche 8	69	68 (98,6%)	71	70 (98,6%)	70	68 (97,1%)	72	70 (97,2%)
Woche 12	68	66 (97,1%)	70	69 (98,6%)	70	66 (94,3%)	72	70 (97,2%)
Woche 24	63	63 (100,0%)	69	68 (98,6%)	70	63 (90,0%)	72	68 (94,4%)
Woche 48	59	59 (100,0%)	65	65 (100,0%)	70	59 (84,3%)	72	65 (90,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3

Tabelle 4-253: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments C-SSRS für die Population unter Behandlung und die ITT Population (Gepoolt GALAXI 2/GALAXI 3)

Visite	GALAXI 2/3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Guselkumab		Ustekinumab		Guselkumab		Ustekinumab	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)	140	140 (100,0%)
Woche 8	139	137 (98,6%)	138	136 (98,6%)	140	137 (97,9%)	140	136 (97,1%)
Woche 12	138	135 (97,8%)	137	135 (98,5%)	140	136 (97,1%)	140	136 (97,1%)
Woche 24	132	131 (99,2%)	133	132 (99,2%)	140	131 (93,6%)	140	132 (94,3%)
Woche 48	126	126 (100,0%)	125	125 (100,0%)	140	126 (90,0%)	140	125 (89,3%)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse Quelle: (10)								

4.3.1.3.1.16.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT***Gesamtraten******GALAXI 1***

Tabelle 4-254: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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					
GALAXI 1	24/35 (68,6%)	24/30 (80,0%)	0,54 [0,17; 1,72] p=0,3039	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2928	-11,30% [-32,20%; 9,50%] p=0,2870
Schwere UE					
GALAXI 1	1/35 (2,9%)	2/30 (6,7%)	0,41 [0,04; 4,79] p=0,4689	0,42 [0,04; 4,52] p=0,4781	-3,80% [-14,30%; 6,70%] p=0,4740
Schwerwiegende UE					
GALAXI 1	3/35 (8,6%)	2/30 (6,7%)	1,31 [0,20; 8,40] p=0,7792	1,28 [0,23; 7,21] p=0,7770	1,90% [-11,00%; 14,80%] p=0,7739
UE, die zum Therapieabbruch führten					
GALAXI 1	3/35 (8,6%)	1/30 (3,3%)	2,65 [0,27; 26,03] p=0,3876	2,56 [0,28; 23,51] p=0,4056	5,20% [-6,20%; 16,70%] p=0,3682
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (68,6%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (80,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-255: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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					
GALAXI 2	48/70 (68,6%)	51/68 (75,0%)	0,73 [0,34; 1,53] p=0,4035	0,91 [0,74; 1,13] p=0,4023	-6,40% [-21,40%; 8,50%] p=0,4001
GALAXI 3	53/70 (75,7%)	53/72 (73,6%)	1,12 [0,52; 2,38] p=0,7741	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7733	2,10% [-12,20%; 16,40%] p=0,7732
Gepoolt G2/G3	101/140 (72,1%)	104/140 (74,3%)	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7447	0,98 [0,85; 1,13] p=0,7456	-1,70% [-12,20%; 8,70%] p=0,7463
Schwere UE					
GALAXI 2	2/70 (2,9%)	2/68 (2,9%)	0,97 [0,13; 7,09] p=0,9766	0,97 [0,14; 6,70] p=0,9765	-0,10% [-5,70%; 5,50%] p=0,9765
GALAXI 3	5/70 (7,1%)	2/72 (2,8%)	2,69 [0,51; 14,36] p=0,2313	2,57 [0,52; 12,82] p=0,2492	4,40% [-2,80%; 11,50%] p=0,2300

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	7/140 (5,0%)	4/140 (2,9%)	1,71 [0,49; 6,00] p=0,3982	1,68 [0,50; 5,68] p=0,4039	2,00% [-2,60%; 6,50%] p=0,3945
Schwerwiegende UE					
GALAXI 2	6/70 (8,6%)	7/68 (10,3%)	0,82 [0,26; 2,57] p=0,7300	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7295	-1,70% [-11,50%; 8,00%] p=0,7293
GALAXI 3	8/70 (11,4%)	7/72 (9,7%)	1,20 [0,41; 3,50] p=0,7417	1,18 [0,45; 3,07] p=0,7412	1,70% [-8,40%; 11,80%] p=0,7410
Gepoolt G2/G3	14/140 (10,0%)	14/140 (10,0%)	0,97 [0,44; 2,11] p=0,9353	0,97 [0,48; 1,98] p=0,9356	-0,30% [-7,30%; 6,80%] p=0,9354
UE, die zum Therapieabbruch führten					
GALAXI 2	1/70 (1,4%)	3/68 (4,4%)	0,31 [0,03; 3,10] p=0,2981	0,32 [0,04; 3,04] p=0,3235	-3,00% [-8,60%; 2,60%] p=0,2979
GALAXI 3	8/70 (11,4%)	5/72 (6,9%)	1,73 [0,54; 5,57] p=0,3560	1,65 [0,57; 4,79] p=0,3605	4,50% [-5,00%; 14,00%] p=0,3543
Gepoolt G2/G3	9/140 (6,4%)	8/140 (5,7%)	1,13 [0,43; 3,01] p=0,8006	1,13 [0,45; 2,85] p=0,7997	0,70% [-4,90%; 6,40%] p=0,7999
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (68,6%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (75,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (73,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE* im Behandlungsarm 101 Ereignisse (72,1%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (74,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,1%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (5,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (10,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (11,4%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (9,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

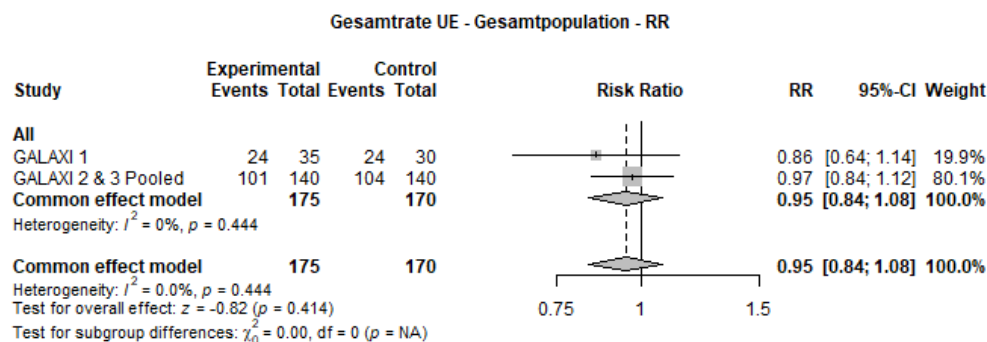
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (10,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (11,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (6,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,4%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (5,7%). 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.

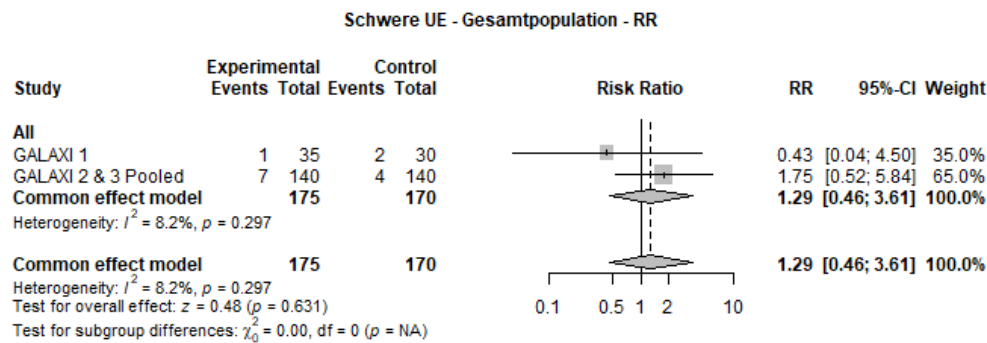


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-141: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,444$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-141 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,95 [0,84; 1,08] ($p=0,414$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

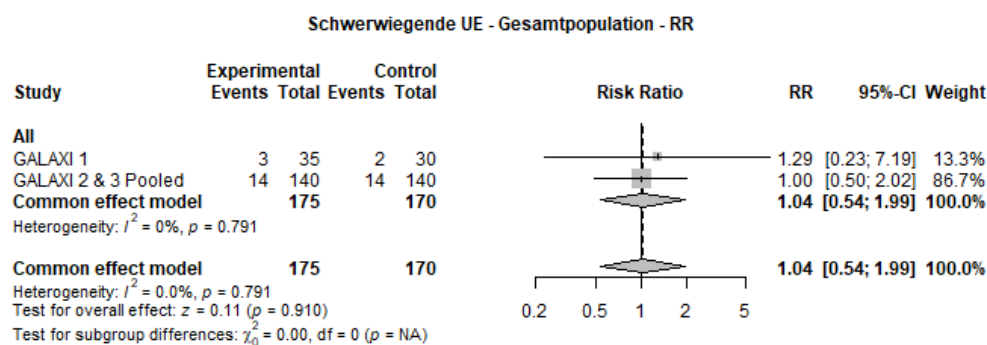


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-142: Meta-Analyse für den Endpunkt *Schwere UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Schwere UE* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,297$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-142 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,29 [0,46; 3,61] ($p=0,631$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

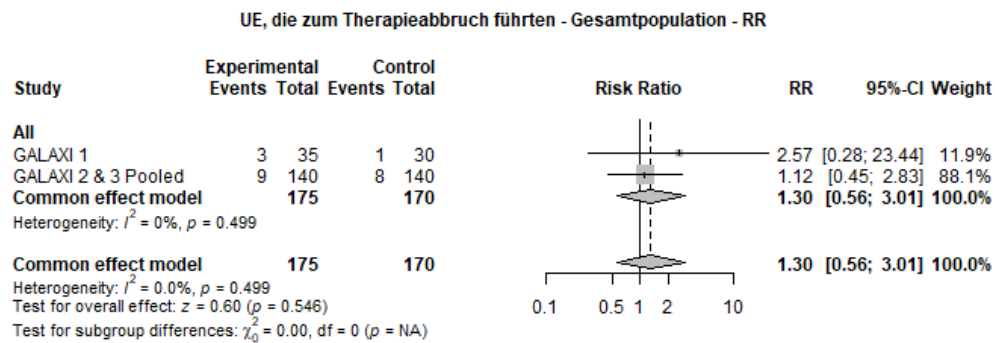


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-143: Meta-Analyse für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,791$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-143 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,04 [0,54; 1,99] ($p=0,910$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-144: Meta-Analyse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,499$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-144 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,30 [0,56; 3,01] ($p=0,546$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)**GALAXI 1**

Tabelle 4-256: Ergebnisse für UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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)					
GALAXI 1	24/35 (68,6%)	22/30 (73,3%)	0,80 [0,27; 2,33] p=0,6811	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6758	-4,70% [-26,80%; 17,40%] p=0,6759
Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 1	1/35 (2,9%)	1/30 (3,3%)	0,83 [0,05; 14,48] p=0,9017	0,84 [0,06; 12,42] p=0,9004	-0,50% [-8,90%; 7,80%] p=0,9009
Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 1	3/35 (8,6%)	2/30 (6,7%)	1,31 [0,20; 8,40] p=0,7792	1,28 [0,23; 7,21] p=0,7770	1,90% [-11,00%; 14,80%] p=0,7739
UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 1	2/35 (5,7%)	1/30 (3,3%)	1,74 [0,15; 20,08] p=0,6558	1,70 [0,16; 17,72] p=0,6565	2,40% [-7,70%; 12,40%] p=0,6458
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (68,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (73,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-257: Ergebnisse für *UE – Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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)					
GALAXI 2	46/70 (65,7%)	49/68 (72,1%)	0,74 [0,36; 1,53] p=0,4228	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4216	-6,30% [-21,80%; 9,10%] p=0,4196
GALAXI 3	52/70 (74,3%)	49/72 (68,1%)	1,36 [0,65; 2,81] p=0,4144	1,09 [0,89; 1,35] p=0,4133	6,20% [-8,60%; 21,10%] p=0,4112
Gepoolt G2/G3	98/140 (70,0%)	98/140 (70,0%)	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9184	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9193	0,60% [-10,30%; 11,40%] p=0,9196
Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 2	2/70 (2,9%)	2/68 (2,9%)	0,97 [0,13; 7,09] p=0,9766	0,97 [0,14; 6,70] p=0,9765	-0,10% [-5,70%; 5,50%] p=0,9765
GALAXI 3	4/70 (5,7%)	2/72 (2,8%)	2,12 [0,38; 11,97] p=0,3862	2,06 [0,39; 10,88] p=0,3959	2,90% [-3,70%; 9,60%] p=0,3854
Gepoolt G2/G3	6/140 (4,3%)	4/140 (2,9%)	1,46 [0,40; 5,33] p=0,5692	1,44 [0,41; 5,03] p=0,5699	1,30% [-3,00%; 5,60%] p=0,5650
Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 2	6/70 (8,6%)	7/68 (10,3%)	0,82 [0,26; 2,57] p=0,7300	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7295	-1,70% [-11,50%; 8,00%] p=0,7293

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
GALAXI 3	5/70 (7,1%)	6/72 (8,3%)	0,85 [0,25; 2,91] p=0,7915	0,86 [0,27; 2,68] p=0,7910	-1,20% [-10,00%; 7,60%] p=0,7905
Gepoolt G2/G3	11/140 (7,9%)	13/140 (9,3%)	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6249	0,82 [0,38; 1,80] p=0,6274	-1,60% [-8,20%; 5,00%] p=0,6255
UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-7,00%; 1,10%] p=0,1511
GALAXI 3	6/70 (8,6%)	4/72 (5,6%)	1,59 [0,43; 5,91] p=0,4841	1,54 [0,46; 5,23] p=0,4866	3,00% [-5,40%; 11,40%] p=0,4830
Gepoolt G2/G3	6/140 (4,3%)	6/140 (4,3%)	1,01 [0,32; 3,19] p=0,9885	1,01 [0,34; 3,03] p=0,9884	0,00% [-4,70%; 4,80%] p=0,9885
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (65,7%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (72,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (74,3%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (68,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (70,0%) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (70,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (5,7%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (10,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (7,1%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

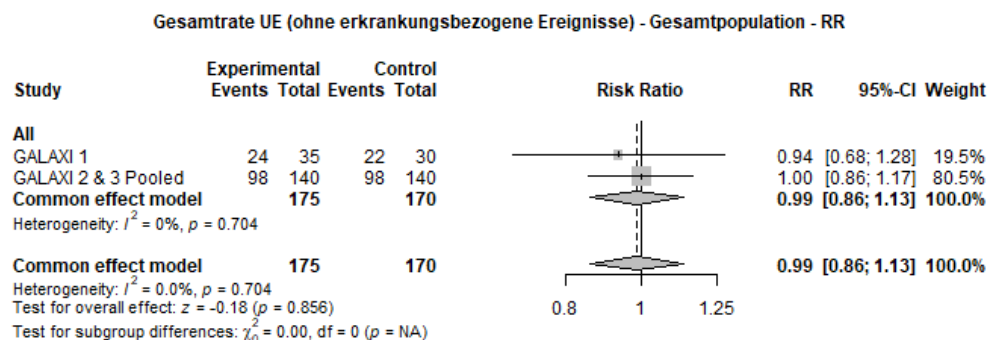
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (7,9%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (9,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (8,6%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (4,3%). 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.

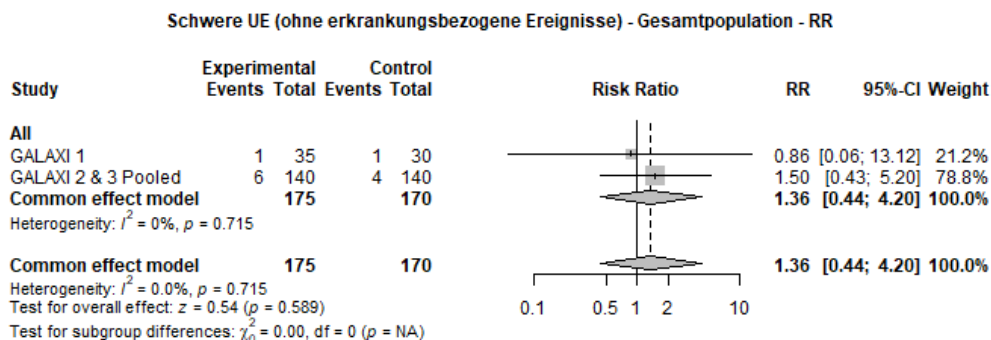


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-145: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,704$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-145 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,99 [0,86; 1,13] ($p=0,856$).

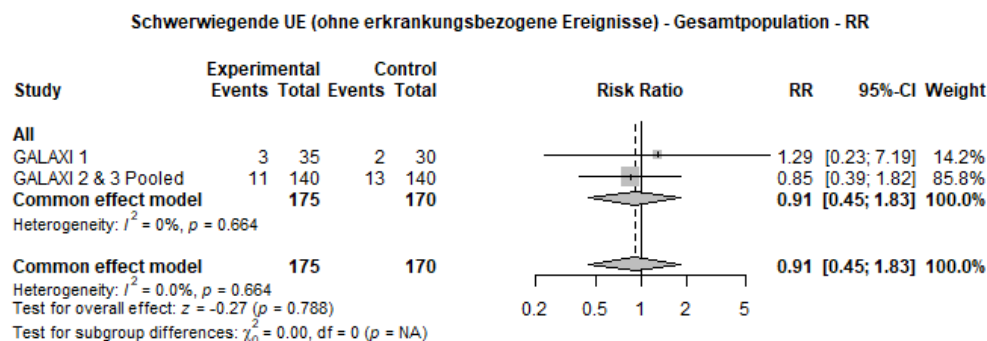


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-146: Meta-Analyse für den Endpunkt *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Schwere UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,715$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-146 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,36 [0,44; 4,20] ($p=0,589$).

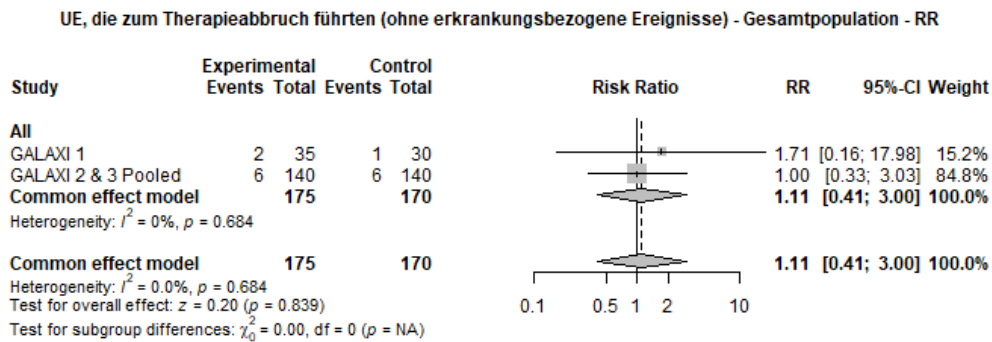


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-147: Meta-Analyse für den Endpunkt *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,664$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-147 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,91 [0,45; 1,83] ($p=0,788$).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,684$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-148 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,11 [0,41; 3,00] ($p=0,839$).

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

4.3.1.3.1.16.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Gesamtrate UE

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.

GALAXI 1

Tabelle 4-258: 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 GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	11/35 (31,4%)	13/30 (43,3%)	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3288	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3235	-11,90% [-35,40%; 11,60%] p=0,3200
Nasopharyngitis	4/35 (11,4%)	5/30 (16,7%)	0,63 [0,15; 2,65] p=0,5307	0,68 [0,20; 2,25] p=0,5275	-5,40% [-22,10%; 11,30%] p=0,5290
Infektion der oberen Atemwege	1/35 (2,9%)	4/30 (13,3%)	0,18 [0,02; 1,81] p=0,1166	0,22 [0,03; 1,77] p=0,1541	-10,40% [-23,50%; 2,80%] p=0,1216
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	8/35 (22,9%)	7/30 (23,3%)	0,98 [0,31; 3,12] p=0,9690	0,98 [0,40; 2,39] p=0,9685	-0,40% [-20,90%; 20,10%] p=0,9685
Untersuchungen					
Gesamte SOC	7/35 (20,0%)	3/30 (10,0%)	2,17 [0,52; 9,07] p=0,2737	1,99 [0,56; 7,11] p=0,2903	10,00% [-7,40%; 27,40%] p=0,2613
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	6/35 (17,1%)	1/30 (3,3%)	6,17 [0,68; 56,22] p=0,0762	5,20 [0,66; 40,96] p=0,1177	13,90% [-0,10%; 27,80%] p=0,0521

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	4/35 (11,4%)	2/30 (6,7%)	1,81 [0,31; 10,66] p=0,5138	1,72 [0,34; 8,72] p=0,5146	4,80% [-9,00%; 18,60%] p=0,4979
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	3/35 (8,6%)	3/30 (10,0%)	0,85 [0,16; 4,36] p=0,8397	0,85 [0,18; 4,00] p=0,8409	-1,50% [-16,00%; 13,00%] p=0,8421
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	3/35 (8,6%)	3/30 (10,0%)	0,85 [0,16; 4,51] p=0,8466	0,86 [0,18; 3,99] p=0,8452	-1,40% [-15,70%; 12,80%] p=0,8456
Kopfschmerz	2/35 (5,7%)	3/30 (10,0%)	0,55 [0,09; 3,48] p=0,5224	0,57 [0,10; 3,30] p=0,5286	-4,30% [-17,70%; 9,10%] p=0,5278
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	2/35 (5,7%)	4/30 (13,3%)	0,39 [0,07; 2,30] p=0,2929	0,43 [0,08; 2,17] p=0,3049	-7,70% [-22,10%; 6,80%] p=0,2979
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an. Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* keine signifikanten SOC oder PT.

GALAXI 2

Tabelle 4-259: 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 GALAXI 2, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	26/70 (37,1%)	26/68 (38,2%)	0,98 [0,49; 1,96] p=0,9522	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9518	-0,50% [-16,50%; 15,50%] p=0,9521
COVID-19	8/70 (11,4%)	9/68 (13,2%)	0,85 [0,31; 2,35] p=0,7598	0,87 [0,34; 2,19] p=0,7599	-1,70% [-12,80%; 9,30%] p=0,7570
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	23/70 (32,9%)	17/68 (25,0%)	1,52 [0,72; 3,23] p=0,2759	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2728	8,50% [-6,50%; 23,40%] p=0,2667
Untersuchungen					
Gesamte SOC	13/70 (18,6%)	7/68 (10,3%)	1,96 [0,74; 5,16] p=0,1682	1,85 [0,75; 4,55] p=0,1819	8,40% [-3,40%; 20,30%] p=0,1635
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	8/70 (11,4%)	6/68 (8,8%)	1,32 [0,43; 4,00] p=0,6260	1,29 [0,46; 3,60] p=0,6282	2,50% [-7,60%; 12,70%] p=0,6243
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	8/70 (11,4%)	3/68 (4,4%)	2,71 [0,70; 10,56] p=0,1360	2,56 [0,71; 9,19] p=0,1491	7,00% [-2,00%; 16,10%] p=0,1278
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	8/70 (11,4%)	10/68 (14,7%)	0,74 [0,27; 2,04] p=0,5656	0,77 [0,33; 1,83] p=0,5606	-3,30% [-14,40%; 7,80%] p=0,5584
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	7/70 (10,0%)	9/68 (13,2%)	0,70 [0,23; 2,09] p=0,5249	0,74 [0,30; 1,83] p=0,5185	-3,40% [-13,70%; 6,90%] p=0,5152
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	6/70 (8,6%)	9/68 (13,2%)	0,65 [0,22; 1,93] p=0,4181	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4320	-4,20% [-14,60%; 6,20%] p=0,4284

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* keine signifikanten SOC oder PT.

GALAXI 3

Tabelle 4-260: 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 GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	36/70 (51,4%)	31/72 (43,1%)	1,36 [0,71; 2,59] p=0,3392	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3491	8,10% [-8,80%; 25,00%] p=0,3454
COVID-19	16/70 (22,9%)	9/72 (12,5%)	2,13 [0,86; 5,24] p=0,0924	1,88 [0,89; 3,97] p=0,0995	10,80% [-1,70%; 23,40%] p=0,0899
Infektion der oberen Atemwege	8/70 (11,4%)	7/72 (9,7%)	1,15 [0,39; 3,42] p=0,8056	1,13 [0,44; 2,91] p=0,8026	1,30% [-8,70%; 11,20%] p=0,8023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	21/70 (30,0%)	22/72 (30,6%)	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8976	0,97 [0,59; 1,58] p=0,8961	-1,00% [-15,90%; 13,90%] p=0,8964
Morbus Crohn	7/70 (10,0%)	2/72 (2,8%)	4,33 [0,82; 22,76] p=0,0681	3,79 [0,81; 17,60] p=0,0892	7,50% [-0,40%; 15,30%] p=0,0637

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	11/70 (15,7%)	5/72 (6,9%)	2,39 [0,80; 7,16] p=0,0925	2,32 [0,81; 6,60] p=0,1156	9,00% [-1,70%; 19,70%] p=0,1003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	11/70 (15,7%)	3/72 (4,2%)	4,21 [1,18; 15,04] p=0,0185	3,93 [1,09; 14,17] p=0,0368	11,70% [1,90%; 21,50%] p=0,0195
Untersuchungen					
Gesamte SOC	7/70 (10,0%)	5/72 (6,9%)	1,77 [0,50; 6,27] p=0,3757	1,62 [0,55; 4,78] p=0,3811	4,00% [-4,80%; 12,80%] p=0,3743
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	7/70 (10,0%)	2/72 (2,8%)	4,21 [0,81; 21,73] p=0,0719	3,89 [0,79; 19,18] p=0,0955	7,50% [-0,50%; 15,40%] p=0,0659
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen ($OR=4,21$ [1,18; 15,04]; $p=0,0185$, $RR=3,93$ [1,09; 14,17]; $p=0,0368$).

Gepoolt G2/G3

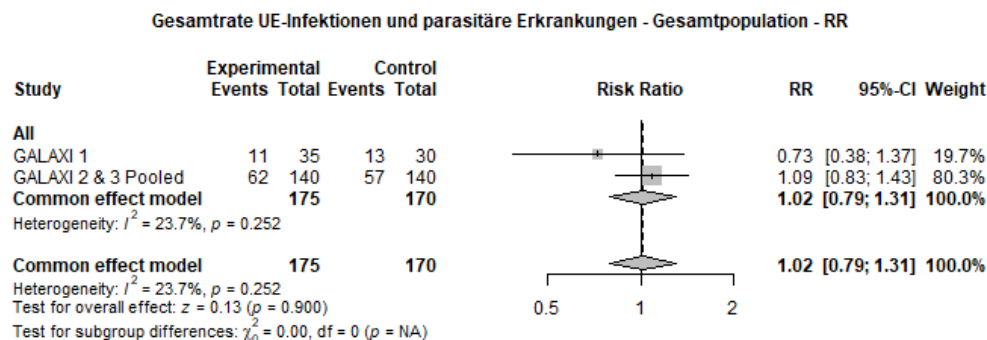
Tabelle 4-261: Ergebnisse für *Gesamtrate UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	62/140 (44,3%)	57/140 (40,7%)	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5217	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5276	3,80% [-8,00%; 15,50%] p=0,5278
COVID-19	24/140 (17,1%)	18/140 (12,9%)	1,44 [0,74; 2,79] p=0,2846	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2868	4,60% [-3,80%; 12,90%] p=0,2825
Infektion der oberen Atemwege	14/140 (10,0%)	12/140 (8,6%)	1,19 [0,53; 2,66] p=0,6824	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6824	1,40% [-5,40%; 8,20%] p=0,6809
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	44/140 (31,4%)	39/140 (27,9%)	1,18 [0,71; 1,98] p=0,5220	1,13 [0,79; 1,61] p=0,5196	3,50% [-7,20%; 14,20%] p=0,5196
Crohn's disease	13/140 (9,3%)	6/140 (4,3%)	2,23 [0,83; 6,04] p=0,1064	2,14 [0,82; 5,59] p=0,1189	4,90% [-1,00%; 10,70%] p=0,1041
Untersuchungen					
Gesamte SOC	20/140 (14,3%)	12/140 (8,6%)	1,83 [0,85; 3,94] p=0,1152	1,72 [0,86; 3,44] p=0,1241	6,00% [-1,40%; 13,40%] p=0,1136
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	19/140 (13,6%)	15/140 (10,7%)	1,30 [0,64; 2,65] p=0,4672	1,27 [0,66; 2,43] p=0,4708	2,90% [-4,90%; 10,60%] p=0,4681
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	17/140 (12,1%)	12/140 (8,6%)	1,49 [0,68; 3,26] p=0,3071	1,43 [0,71; 2,87] p=0,3171	3,70% [-3,40%; 10,80%] p=0,3129

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	14/140 (10,0%)	11/140 (7,9%)	1,28 [0,56; 2,90] p=0,5524	1,26 [0,58; 2,74] p=0,5566	2,00% [-4,70%; 8,80%] p=0,5532
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	14/140 (10,0%)	7/140 (5,0%)	2,12 [0,82; 5,43] p=0,1122	2,00 [0,84; 4,79] p=0,1183	5,00% [-1,10%; 11,20%] p=0,1089
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	10/140 (7,1%)	15/140 (10,7%)	0,64 [0,28; 1,50] p=0,2975	0,67 [0,32; 1,43] p=0,3010	-3,50% [-10,20%; 3,10%] p=0,2969
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle:(10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* keine signifikanten SOC oder PT.

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.

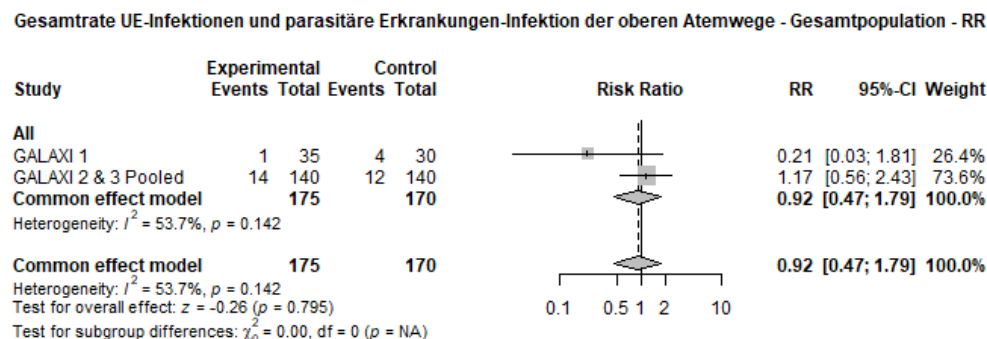


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,252$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-149 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,02 [0,79; 1,31] ($p=0,900$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

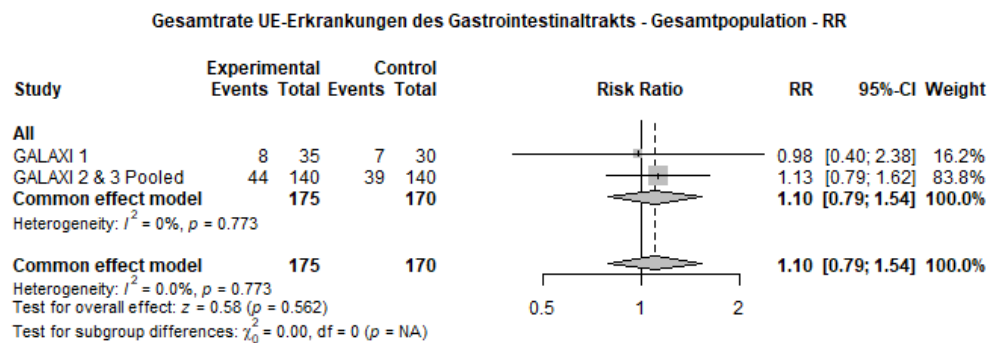


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen- PT Infektion der oberen Atemwege* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen- PT Infektion der oberen Atemwege* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,142$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-150 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,92 [0,47; 1,79] ($p=0,795$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

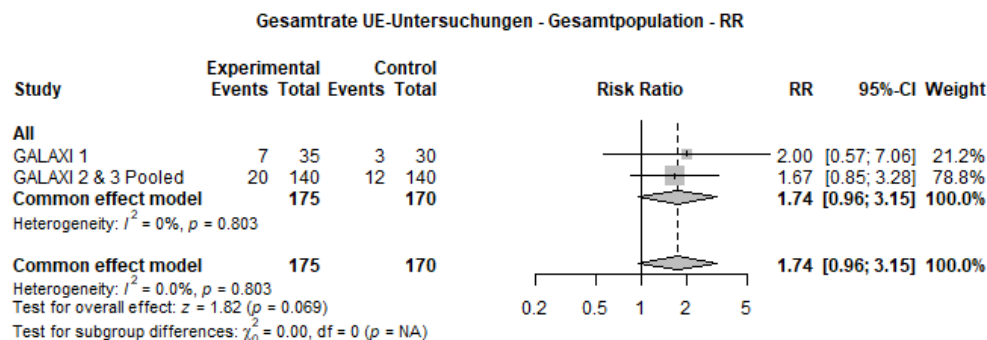


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,773$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-151 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,10 [0,79; 1,54] ($p=0,562$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

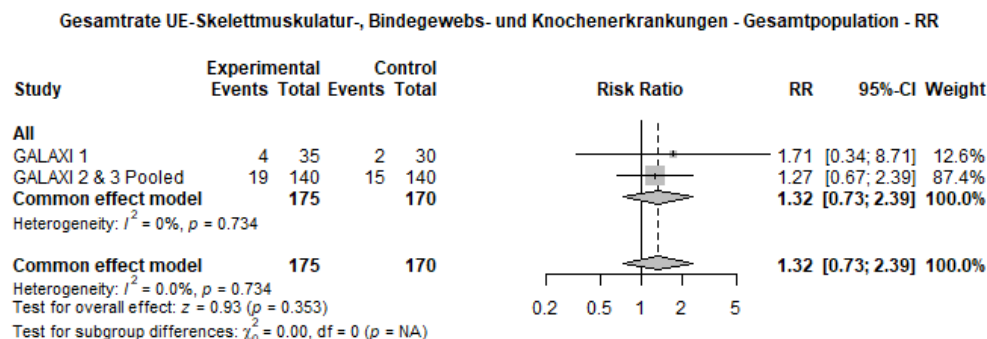


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-152: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Untersuchungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Untersuchungen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,803$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-152 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,74 [0,96; 3,15] ($p=0,069$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

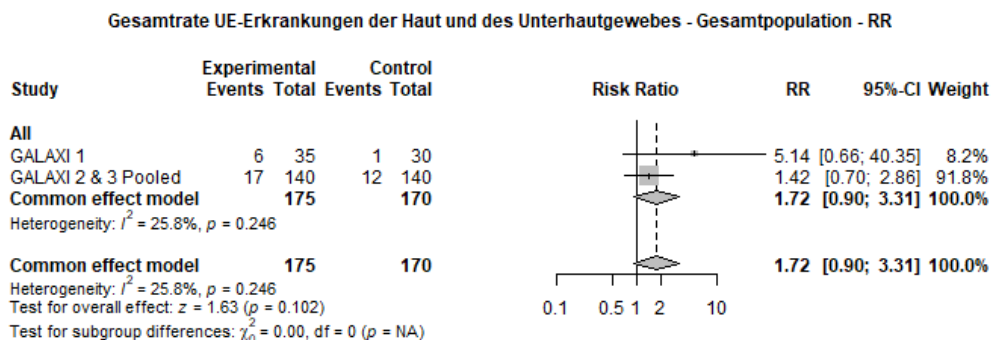


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,734$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-153 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,32 [0,73; 2,39] ($p=0,353$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

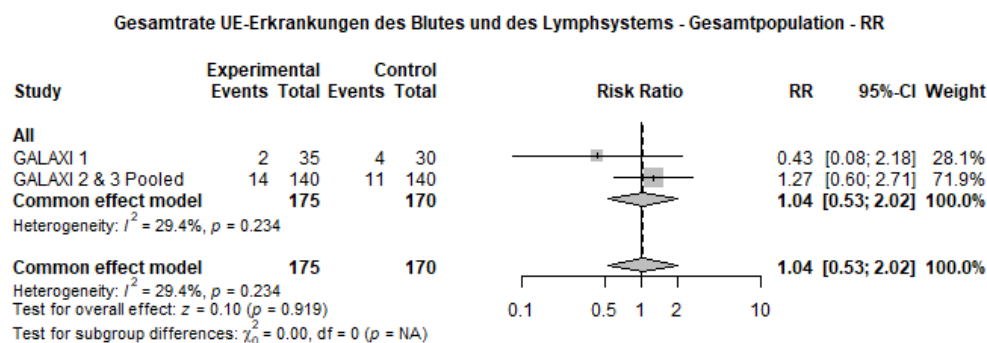


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-154: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,246$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-154 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,72 [0,90; 3,31] ($p=0,102$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

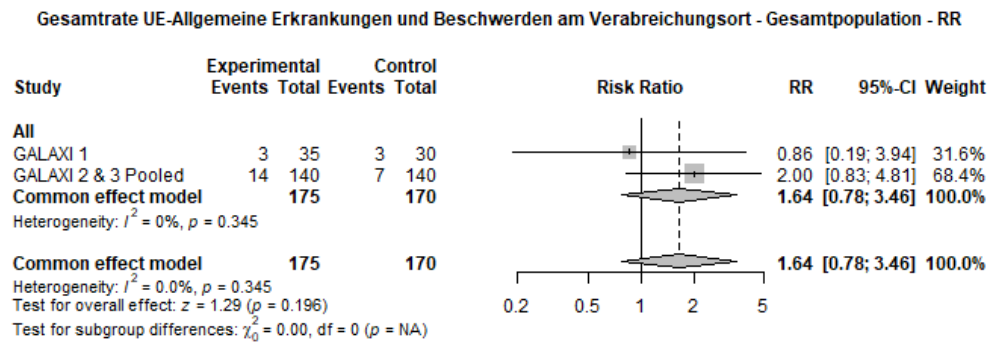


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,234$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-155 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,04 [0,53; 2,02] ($p=0,919$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,345$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-156 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,64 [0,78; 3,46] ($p=0,196$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

Schwere UE

Für den Endpunkt *Schwere UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% 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.

GALAXI 3

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	5/70 (7,1%)	1/72 (1,4%)	5,14 [0,58; 45,62] p=0,1052	4,68 [0,60; 36,40] p=0,1407	5,50% [-1,10%; 12,10%] p=0,1006
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *schwere UE* keine signifikanten SOC oder PT.

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% 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.

GALAXI 3

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	5/70 (7,1%)	2/72 (2,8%)	2,54 [0,47; 13,64] p=0,2607	2,36 [0,51; 10,85] p=0,2698	4,10% [-3,00%; 11,20%] p=0,2591
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* keine signifikanten SOC oder PT.

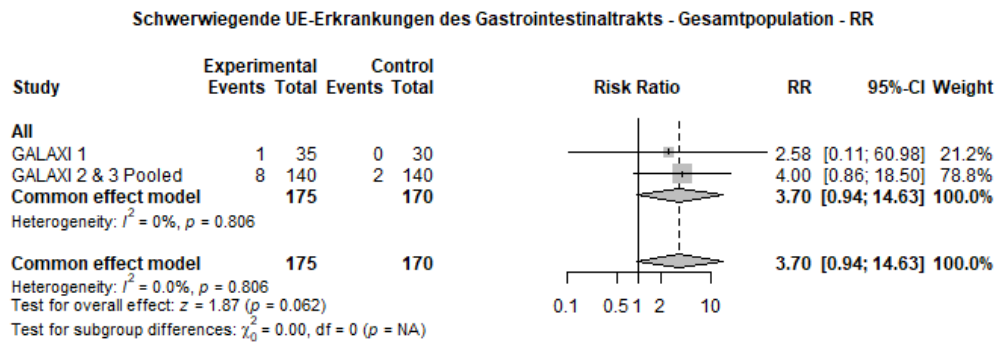
Gepoolt G2/G3

Tabelle 4-262: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE*, 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 nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	8/140 (5,7%)	2/140 (1,4%)	3,91 [0,82; 18,66] p=0,0664	3,66 [0,82; 16,37] p=0,0893	4,00% [-0,20%; 8,30%] p=0,0643
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* keine signifikanten SOC oder PT.

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.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für den Endpunkt *Schwerwiegende UE- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,806$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-157 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 3,70 [0,94; 14,63] ($p=0,062$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* wurden die primären SOC die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

GALAXI 1

Tabelle 4-263: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führten*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3075
Morbus Crohn	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3075
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	1/30 (3,3%)	0,86 [0,05; 13,57] p=0,9139	0,86 [0,06; 13,38] p=0,9140	-0,50% [-9,10%; 8,20%] p=0,9148
Leberenzym erhöht	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3075
International normalised ratio erhöht	0/35 (0,0%)	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-9,80%; 3,10%] p=0,3070
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,70%; 8,30%] p=0,3127
Desmoid tumour	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,70%; 8,30%] p=0,3127
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Guselkumab an Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; einschl.: einschließlich; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* keine signifikanten SOC oder PT.

GALAXI 2

Tabelle 4-264: Ergebnisse für *UE*, die zum *Therapieabbruch* führten ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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					
Morbus Crohn	1/70 (1,4%)	1/68 (1,5%)	0,90 [0,06; 14,49] p=0,9399	0,90 [0,06; 14,59] p=0,9399	-0,20% [-4,20%; 3,90%] p=0,9399
Abdominalabszess	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,50%; 1,40%] p=0,3030
Infektion einer Intestinalfistel	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-4,10%; 1,40%] p=0,3372
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führten keine signifikanten SOC oder PT.

GALAXI 3

Tabelle 4-265: Ergebnisse für *UE*, die zum *Therapieabbruch* führten ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	4/70 (5,7%)	2/72 (2,8%)	2,05 [0,39; 10,70] p=0,3747	2,05 [0,39; 10,68] p=0,3950	3,00% [-3,90%; 9,90%] p=0,3912
Morbus Crohn	2/70 (2,9%)	1/72 (1,4%)	2,14 [0,20; 23,19] p=0,5222	2,14 [0,20; 23,36] p=0,5321	1,60% [-3,30%; 6,40%] p=0,5256
Dickdarmstenose	2/70 (2,9%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-1,00%; 6,90%] p=0,1461
Dünndarmobstruktion	0/70 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,30%; 1,30%] p=0,2962
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,40%; 4,00%] p=0,3344
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,40%; 4,00%] p=0,3344
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,30%; 4,60%] p=0,2839
Lymphozytenzahl erniedrigt	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,30%; 4,60%] p=0,2839
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,30%; 4,60%] p=0,2839
Sacroiliitis	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,30%; 4,60%] p=0,2839

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/70 (1,4%)	3/72 (4,2%)	0,35 [0,04; 3,53] p=0,3639	0,36 [0,04; 3,48] p=0,3804	-2,50% [-7,80%; 2,80%] p=0,3484
Schwangerschaft	1/70 (1,4%)	3/72 (4,2%)	0,35 [0,04; 3,53] p=0,3639	0,36 [0,04; 3,48] p=0,3804	-2,50% [-7,80%; 2,80%] p=0,3484
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führten keine signifikanten SOC oder PT.

Gepoolt G2/G3

Tabelle 4-266: Ergebnisse für *UE*, die zum Therapieabbruch führten ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

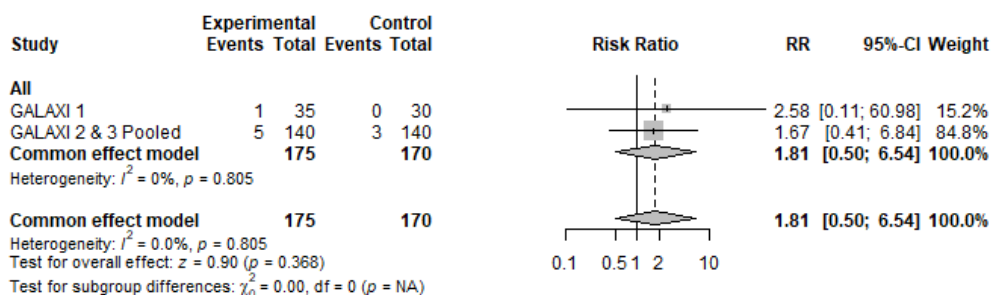
	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	5/140 (3,6%)	3/140 (2,1%)	1,67 [0,39; 7,09] p=0,4860	1,63 [0,41; 6,58] p=0,4902	1,40% [-2,50%; 5,30%] p=0,4864
Morbus Crohn	3/140 (2,1%)	2/140 (1,4%)	1,50 [0,24; 9,16] p=0,6626	1,49 [0,25; 8,88] p=0,6633	0,70% [-2,40%; 3,80%] p=0,6597
Dickdarmstenose	2/140 (1,4%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-0,50%; 3,40%] p=0,1521
Dünndarmobstruktion	0/140 (0,0%)	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,20%; 0,70%] p=0,3015
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3314
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3314
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3066
Lymphozytenzahl erniedrigt	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3066
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3066
Sacroiliitis	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,20%] p=0,3066

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/140 (0,7%)	3/140 (2,1%)	0,34 [0,04; 3,35] p=0,3395	0,35 [0,04; 3,29] p=0,3594	-1,40% [-4,10%; 1,40%] p=0,3340
Schwangerschaft	1/140 (0,7%)	3/140 (2,1%)	0,34 [0,04; 3,35] p=0,3395	0,35 [0,04; 3,29] p=0,3594	-1,40% [-4,10%; 1,40%] p=0,3340
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	0/140 (0,0%)	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1519
Abdominalabszess	0/140 (0,0%)	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,20%; 0,70%] p=0,3007
Infektion einer Intestinalfistel	0/140 (0,0%)	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3256
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führten keine signifikanten SOC oder PT.

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.

UE, die zum Therapieabbruch führten-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamtpopulation - RR



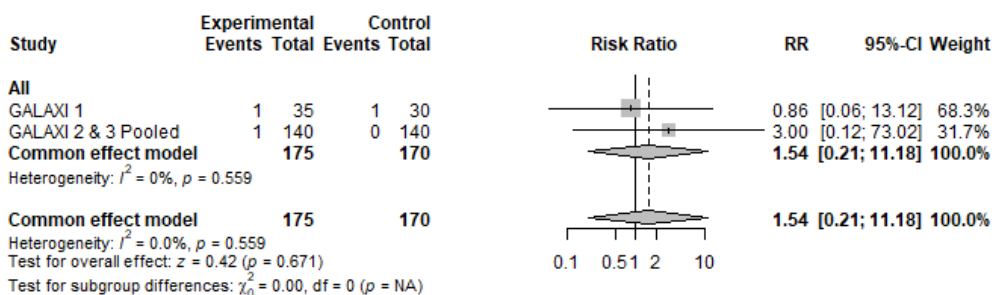
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-158: Meta-Analyse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,805$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-158 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,81 [0,50; 6,54] ($p=0,368$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten-Untersuchungen - Gesamtpopulation - RR



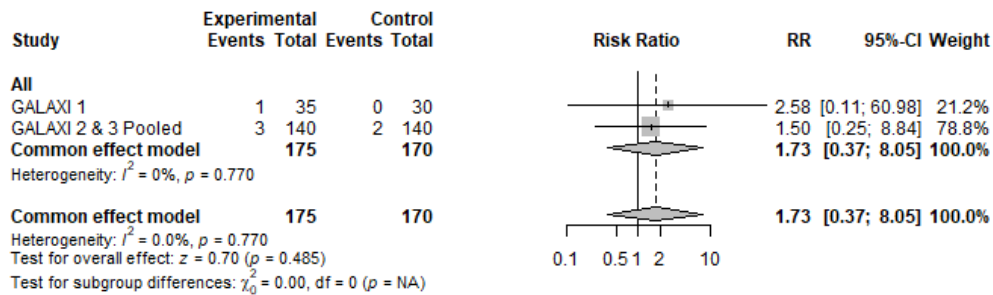
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Untersuchungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Untersuchungen* liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,559$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-159 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,54 [0,21; 11,18] ($p=0,671$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odds Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts-Morbus Crohn - Gesamtpopulation - RR



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-160: Meta-Analyse für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten - SOC Morbus Crohn* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts-Morbus Crohn liegt anhand des Heterogenitätstests keine bedeutsame Heterogenität vor ($p=0,770$), so dass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-160 dargestellt. In der Meta-Analyse mit einem Modell mit festen Effekten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,73 [0,37; 8,05] ($p=0,485$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für das Odd Ratio sind im Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.1.16.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT***Bösartige Erkrankungen*****GALAXI 1**

Im *UE von besonderem Interesse – Bösartige Erkrankungen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Bösartige Erkrankungen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8, 9).

Aktive Tuberkulose**GALAXI 1**

Im *UE von besonderem Interesse – Aktive Tuberkulose* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Aktive Tuberkulose* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8, 9).

Anaphylaktische oder serumähnliche Reaktionen**GALAXI 1**

Im *UE von besonderem Interesse – Anaphylaktische oder serumähnliche Reaktionen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2

Im *UE von besonderem Interesse – Anaphylaktische oder serumähnliche Reaktionen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8).

GALAXI 3

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT Aggregation)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 3, gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)					
GALAXI 3	0/70 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3139
Gepoolt G2/G3	0/140 (0,0%)	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,20%; 0,70%] p=0,3007
UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)					
GALAXI 3	0/70 (0,0%)	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3139
Gepoolt G2/G3	0/140 (0,0%)	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,80% [-2,20%; 0,70%] p=0,3007
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (9)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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.

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Gesamtrate UE)* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche Reaktionen (PT-Aggregation) (Schwerwiegende UE)* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

Opportunistische Infektionen

GALAXI 1

Im *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8, 9).

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse*GALAXI 1*

Im *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8, 9).

Venöse Thromboembolien*GALAXI 1*

Im *UE von besonderem Interesse – Venöse Thromboembolien* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Venöse Thromboembolien* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8, 9).

Infektionen, die einer Behandlung bedürfen***GALAXI 1***

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen, die einer oralen oder paraenteralen antimikrobiellen Behandlung bedürfen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Gesamtrate UE)					
GALAXI 1	6/35 (17,1%)	3/30 (10,0%)	1,83 [0,42; 7,91] p=0,4087	1,73 [0,46; 6,53] p=0,4214	7,20% [-9,60%; 23,90%] p=0,4000
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Schwerwiegende UE)					
GALAXI 1	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3075
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300). Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Guselkumab an Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (17,1%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (10,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=1,75$ [0,44; 6,99]; $p=0,4306$).

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%) 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. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes)***GALAXI 1***

Tabelle 4-269: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Gesamtrate UE)					
GALAXI 1	12/35 (34,3%)	14/30 (46,7%)	0,60 [0,22; 1,63] p=0,3187	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3130	-12,30% [-36,10%; 11,40%] p=0,3091
UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Schwerwiegende UE)					
GALAXI 1	1/35 (2,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3075
a: Analyse-Population: Safety-Population in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (34,3%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (46,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und schwerwiegende Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%) 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.

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-270: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)					
GALAXI 2	26/70 (37,1%)	26/68 (38,2%)	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8950	0,97 [0,63; 1,49] p=0,8947	-1,10% [-17,30%; 15,10%] p=0,8947
GALAXI 3	36/70 (51,4%)	31/72 (43,1%)	1,40 [0,72; 2,71] p=0,3194	1,19 [0,84; 1,70] p=0,3195	8,40% [-8,00%; 24,70%] p=0,3160
Gepoolt G2/G3	62/140 (44,3%)	57/140 (40,7%)	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5217	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5276	3,80% [-8,00%; 15,50%] p=0,5278
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwere UE)					
GALAXI 2	1/70 (1,4%)	2/68 (2,9%)	0,48 [0,04; 5,40] p=0,5439	0,49 [0,04; 5,23] p=0,5516	-1,50% [-6,40%; 3,40%] p=0,5438
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	2/140 (1,4%)	0,45 [0,04; 5,40] p=0,5259	0,46 [0,04; 5,16] p=0,5317	-0,80% [-3,10%; 1,60%] p=0,5186
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwerwiegende UE)					
GALAXI 2	1/70 (1,4%)	3/68 (4,4%)	0,31 [0,03; 3,10] p=0,2981	0,32 [0,04; 3,04] p=0,3235	-3,00% [-8,60%; 2,60%] p=0,2979
GALAXI 3	0/70 (0,0%)	2/72 (2,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-6,60%; 1,00%] p=0,1515
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	5/140 (3,6%)	0,20 [0,02; 1,72] p=0,1066	0,21 [0,03; 1,72] p=0,1460	-2,80% [-6,10%; 0,60%] p=0,1039
UE von besonderem Interesse Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (UE, die zum Therapieabbruch führen)					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-7,00%; 1,10%] p=0,1511
Gepoolt G2/G3	0/140 (0,0%)	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1519

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation B 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (37,1%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (38,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (51,4%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (40,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwere UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwere UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,04; 5,10]; p=0,5274).

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (3,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,02; 1,74]; p=0,1461).

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (UE, die zum Therapieabbruch führen)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (UE, die zum Therapieabbruch führen)* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Lebererkrankungen**GALAXI 1**

Im *UE von besonderem Interesse – Lebererkrankungen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-271: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Gesamtrate UE)					
GALAXI 2	3/70 (4,3%)	4/68 (5,9%)	0,72 [0,15; 3,33] p=0,6703	0,73 [0,17; 3,13] p=0,6706	-1,60% [-8,90%; 5,70%] p=0,6696
GALAXI 3	2/70 (2,9%)	2/72 (2,8%)	1,03 [0,14; 7,52] p=0,9773	1,03 [0,15; 7,10] p=0,9772	0,10% [-5,40%; 5,50%] p=0,9772
Gepoolt G2/G3	5/140 (3,6%)	6/140 (4,3%)	0,85 [0,26; 2,83] p=0,7944	0,85 [0,26; 2,85] p=0,7968	-0,60% [-5,20%; 4,00%] p=0,7948
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwere UE)					
GALAXI 3	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3138
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3314
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwerwiegende UE)					
GALAXI 2	1/70 (1,4%)	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3138
GALAXI 3	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3138

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	2/140 (1,4%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-0,60%; 3,30%] p=0,1636
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (UE, die zum Therapieabbruch führen)					
GALAXI 3	1/70 (1,4%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3138
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3314
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (3,6%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (4,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwere UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) 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 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (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.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (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.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwerwiegende UE)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (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 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (UE, die zum Therapieabbruch führen)* 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (UE, die zum Therapieabbruch führen)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) 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.

Lokale Reaktion an der Injektionsstelle**GALAXI 1**

Im UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktion an der Injektionsstelle sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2

Im UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktion an der Injektionsstelle sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 2 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (8).

GALAXI 3

Tabelle 4-272: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktion an der Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 3 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Reaktion an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)					
GALAXI 3	3/70 (4,3%)	1/72 (1,4%)	3,18 [0,32; 31,32] p=0,2986	3,09 [0,33; 28,96] p=0,3240	2,90% [-2,60%; 8,40%] p=0,2984
Gepoolt G2/G3	3/140 (2,1%)	1/140 (0,7%)	2,84 [0,31; 26,23] p=0,3275	2,84 [0,32; 25,28] p=0,3493	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3314
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE) im Behandlungsarm 3 Ereignisse (4,3%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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.

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

Nebenwirkungen, die zeitlich mit Infusionen in Verbindung stehen

GALAXI 1

Im *UE von besonderem Interesse – Nebenwirkungen, die zeitlich mit Infusionen in Verbindung stehen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 3

Im *UE von besonderem Interesse – Nebenwirkungen, die zeitlich mit Infusionen in Verbindung stehen* sind gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 3 im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (9).

GALAXI 2

Tabelle 4-273: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie GALAXI 2 sowie gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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)					
GALAXI 2	1/70 (1,4%)	1/68 (1,5%)	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9836	0,97 [0,06; 15,22] p=0,9835	0,00% [-4,00%; 3,90%] p=0,9835

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Gepoolt G2/G3	1/140 (0,7%)	1/140 (0,7%)	1,00 [0,06; 17,75] p=1,0000	1,00 [0,07; 14,45] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000
a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A. 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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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.

Für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

4.3.1.3.1.16.4 C-SSRS**GALAXI 1**

Gemäß Studienbericht der Studie GALAXI 1 sind für C-SSRS im Guselkumab-Arm und im Ustekinumab-Arm bis Woche 48 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades) (7).

GALAXI 2 und GALAXI 3

Tabelle 4-274: Ergebnisse für Verträglichkeit – C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien GALAXI 2/GALAXI 3 sowie der gepoolten Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Suizidgedanken					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,50%; 1,40%] p=0,3030
GALAXI 3	2/70 (2,9%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [-1,00%; 7,00%] p=0,1395
Gepoolt G2/G3	2/140 (1,4%)	1/140 (0,7%)	1,92 [0,18; 20,23] p=0,5719	1,92 [0,19; 19,38] p=0,5787	0,70% [-1,80%; 3,20%] p=0,5778
Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,50%; 1,40%] p=0,3030
GALAXI 3	2/70 (2,9%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [-1,00%; 7,00%] p=0,1395
Gepoolt G2/G3	2/140 (1,4%)	1/140 (0,7%)	1,92 [0,18; 20,23] p=0,5719	1,92 [0,19; 19,38] p=0,5787	0,70% [-1,80%; 3,20%] p=0,5778
Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten					
GALAXI 2	0/70 (0,0%)	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-4,50%; 1,40%] p=0,3030
GALAXI 3	2/70 (2,9%)	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [-1,00%; 7,00%] p=0,1395
Gepoolt G2/G3	2/140 (1,4%)	1/140 (0,7%)	1,92 [0,18; 20,23] p=0,5719	1,92 [0,19; 19,38] p=0,5787	0,70% [-1,80%; 3,20%] p=0,5778

a: Analyse-Population: Safety-Population bzw. für Gepoolt G2/G3 die gepoolte Safety-Population der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 jeweils in der Teilpopulation A.

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 den Stratifizierungsfaktoren CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), der SES-CD-Score zu Baseline (≤ 12 oder > 12), und die 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; G2/G3: GALAXI 2/GALAXI 3; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD-Score: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Score; vs.: versus

Quelle: (10)

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9%) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,5%). Für

das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,9 %) 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 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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.

Für den Endpunkt *Suizidgedanken* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

Für den Endpunkt *Suizidgedanken oder Suizidales Verhalten* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

Für den Endpunkt *Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten* wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da in einer der für die Meta-Analyse herangezogenen Studien keine Ereignisse aufgetreten sind.

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 4.3.1.3.¹⁶

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.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie die gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen ist Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 zu entnehmen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-275 und Tabelle 4-276 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen. Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 detailliert beschrieben.

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

Tabelle 4-275 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie GALAXI 1 (Teilpopulation A)

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^a (Median)	Gewicht zu Baseline ^a (Quartile)	Region ^b	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 vs. ≥7 bis ≤16 vs. >16)	SES-CD (≤12 vs. >12)	SES-CD ≥6 bei Kolon und/ oder Ileokolon oder SES-CD ≥4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominalen Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^c
Mortalität (UE, die zum Tod führten)	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d
Endoskopisches Ansprechen	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d
Endoskopische Remission	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d
Endoskopische Heilung	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d
Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen, Vollständiges Fistelansprechen	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^a (Median)	Gewicht zu Baseline ^a (Quartile)	Region ^b	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 vs. ≥7 bis ≤16 vs. >16)	SES-CD (≤12 vs. >12)	SES-CD ≥6 bei Kolon und/ oder Ileokolon oder SES-CD ≥4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^c
(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d
Anhaltende PRO-2 Remission und PRO-2 Remission																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission und 90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d
EQ-5D VAS																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d
PROMIS Fatigue SF-7a																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d
Skalen des PROMIS-29																									
	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^a (Median)	Gewicht zu Baseline ^a (Quartile)	Region ^b	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 vs. ≥7 bis ≤16 vs. >16)	SES-CD (≤12 vs. >12)	SES-CD ≥6 bei Kolon und/ oder Ileokolon oder SES-CD ≥4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^c
PGIS	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d
PGIC	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d
BSFS	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d
Abdominal Pain NRS	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d
IBDQ	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d
Verträglichkeit	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d	O ^d

Endpunkt	
Alter ^a	
Geschlecht	
Ethnie	
Gewicht zu Baseline ^a (Median)	
Gewicht zu Baseline ^a (Quartile)	
Region ^b	
Dauer des Morbus Crohn	
Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	
CDAI Score	
CRP-Wert	
Fäkales Calprotectin	
SES-CD (<7 vs. ≥7 bis ≤16 vs. >16)	
SES-CD (≤12 vs. >12)	
SES-CD ≥6 bei Kolon und/ oder Ileokolon oder SES-CD ≥4 bei isoliertem Ileus	
Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	
Orale 5-ASA Präparate	
Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	
6-MP/AZA/MTX	
Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	
Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/	
Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX (	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	
Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^c	

• A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 1 liegt das mediane Alter bei 36 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 67,9 kg, mit einer Spanne von 35-153,3 kg und einem Interquartilsabstand von 58,0-78,5 kg (7).

b: Asien = China, Japan, Taiwan, Korea, Malaysia; Osteuropa = Belarus, Bosnien und Herzegowina, Tschechien, Georgien, Ungarn, Lettland, Litauen, Mazedonien, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Ukraine; Nord Amerika = USA und Kanada; Rest der Welt = Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Neu Seeland, Australien, Südafrika, Tunesien, Jordan, Libanon, Türkei.

c: In die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind sowohl Bio-naïve Patienten eingeschlossen, als auch Patienten, die bereits gegenüber einer Biologikatherapie exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Bio-erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet.

d: Diese Subgruppen sind für den primären Endpunkt der Studie GALAXI 1 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden.

Abkürzungen: ASA: Aminosalicylate; AZA: Azathioprin; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; g: Gramm; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NRS: Numeric Rating Scale; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VAS: visuelle Analogskala; µg: Mikrogramm.

Quelle: (162)

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

Tabelle 4-276 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 und gepoolte Analysen (Teilpopulation A)

Endpunkt	Alter ^{a, b}	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^{a, b}	Region ^c	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert (≤3 mg/L vs. >3 mg/L)	CRP-Wert (≤5 mg/L vs. >5 mg/L)	Fäkales Calprotectin	SES-CD (≤12 vs. >12)	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^d
Mortalität (UE, die zum Tod führten)	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
Endoskopisches Ansprechen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Endoskopische Remission	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Endoskopische Heilung	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen, Vollständiges Fistelansprechen	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e

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

Endpunkt	Alter ^{a, b}	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^{a, b}	Region ^c	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)	CRP-Wert (≤ 5 mg/L vs. > 5 mg/L)	Fäkales Calprotectin	SES-CD (≤ 12 vs. > 12)	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasonpropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^d
MC-bedingte Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen																							
	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
PRO-2 Remission																							
	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission und 90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission																							
	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
EQ-5D VAS																							
	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue 5a																							
	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e
Skalen des PROMIS-29																							
	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e	○ ^e

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

Endpunkt	Alter ^{a, b}	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline ^{a, b}	Region ^c	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert (≤3 mg/L vs. >3 mg/L)	CRP-Wert (≤5 mg/L vs. >5 mg/L)	Fäkales Calprotectin	SES-CD (≤12 vs. >12)	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethosondipropionat	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^d
PGIS	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e
PGIC	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e
BSFS	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e
Abdominal Pain NRS	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e
IBDQ	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e
Verträglichkeit	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e	o ^e

Endpunkt	
Alter ^{a, b}	
Geschlecht	
Ethnie	
Gewicht zu Baseline ^{a, b}	
Region ^c	
Dauer des Morbus Crohn	
Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	
CDAI Score	
CRP-Wert (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)	
CRP-Wert (≤ 5 mg/L vs. > 5 mg/L)	
Fäkales Calprotectin	
SES-CD (≤ 12 vs. > 12)	
Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	
Orale 5-ASA Präparate	
Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat	
6-MP/AZA/MTX	
Orale Kortikosteroide und 6-MP/AZA/MTX	
Orale Kortikosteroide oder 6-MP/AZA/MTX	
Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	
Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	
Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie ^d	

•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 2 liegt das mediane Alter bei 34 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 65,0 kg, mit einer Spanne von 36,3-126,0 kg und einem Interquartilsabstand von 55,2-77,0 kg (8).

b: Zur Bildung der Subgruppen „Alter“ und „Gewicht“ wurde jeweils die Verteilung der gesamten randomisierten Studienpopulation herangezogen. In der Studie GALAXI 3 liegt das mediane Alter bei 34 Jahren, das mediane Gewicht beträgt 67,6 kg, mit einer Spanne von 28-134,7 kg und einem Interquartilsabstand von 55,7-80,0 kg (9).

c: Asien = China, Indien, Japan, Taiwan, Süd Korea, Malaysia; Osteuropa = Belarus, Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechien, Georgien, Ungarn, Lettland, Litauen, Mazedonien, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Ukraine; Nord Amerika = USA und Kanada; Rest der Welt = Österreich, Belgien, Brasilien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Australien, Südafrika, Tunesien, Jordan, Libanon, Türkei, Saudi Arabien.

d: In die Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sind sowohl Bio-naïve Patienten eingeschlossen, als auch Patienten, die bereits gegenüber einer Biologikatherapie exponiert waren, auf diese aber keine Refraktärität oder Intoleranz gezeigt haben. Diese Patienten werden als „Bio-erfahren“ bezeichnet und sind der Teilpopulation A zugeordnet.

e: Diese Subgruppen sind für die co-primären und sekundären Endpunkte der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Darunter fallen von den im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkten das Endoskopische Ansprechen, die Endoskopische Remission und die PRO-2 Remission. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden.

Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure ; AZA: Azathioprin; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; cm Zentimeter; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; g: Gramm; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; L: Liter; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NRS: Numeric Rating Scale; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VAS: visuelle Analogskala; µg: Mikrogramm.

Quelle: (165)

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

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

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

GALAXI 1

Tabelle 4-277: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (1/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ileokol oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie	SES-CD (≤ 12 bis >12)
PRO-2 Remission																								
0,1653	0,6818	0,1279	0,2426	0,4119	NA	0,3264	0,1108	0,6986	0,9860	0,1674	0,9382	0,1969	0,2935	0,3383	0,0326	0,1603	0,3671	0,2032	0,1903	0,6112	0,1903	0,5321	0,5091	0,2143
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)																								
0,2173	0,9148	0,1844	0,5694	0,7519	0,1925	0,3347	0,0417	0,2706	0,9346	0,0487	0,7279	0,2596	0,3724	0,5633	0,0042	0,2844	0,2450	0,0910	0,2289	0,6802	0,2289	0,5603	0,7509	0,0875
Endoskopisches Ansprechen																								
0,6520	0,4525	0,4546	0,9853	0,8569	NA	0,1094	0,1090	0,4506	0,8746	0,3132	0,7618	0,1504	0,0601	0,2990	0,8671	0,7991	0,5668	0,6314	0,5723	0,0645	0,5723	0,0080	0,5947	0,4087
Endoskopische Remission																								
0,0987	0,3571	0,0327	0,0366	NA	0,0355	NA	0,0988	0,3321	0,1695	0,1264	NA	0,0478	0,2234	0,3563	0,8666	0,1176	0,2823	0,4579	0,7432	0,9535	0,7432	NA	0,3076	0,6825
Anhaltende PRO-2 Remission																								
0,8526	0,8081	NA	0,8344	0,9719	NA	0,4031	0,6864	0,2995	0,7068	0,1440	0,5407	0,1669	0,0717	0,0371	0,5242	0,2107	0,3991	0,7646	0,3640	0,6597	0,3640	0,5192	0,8511	0,9150

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominalen Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Bedomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie	SES-CD (≤12 bis >12)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission																								
0,2173	0,9148	0,1844	0,5694	0,7519	0,1925	0,3347	0,0417	0,2706	0,9346	0,0487	0,7279	0,2596	0,3724	0,5633	0,0042	0,2844	0,2450	0,0910	0,2289	0,6802	0,2289	0,5603	0,7509	0,0875
Abdomineller Schmerz Score ≤1																								
0,6333	0,8424	0,3761	0,4431	0,5860	NA	0,4629	0,4867	0,6604	0,2717	0,7057	NA	0,2829	0,3938	0,4053	0,6604	0,2947	0,2048	0,4850	0,5772	0,7387	0,5772	0,7287	0,4379	0,0483
Stuhlfrequenz Score ≤3																								
0,5053	0,8855	0,1268	0,7253	0,2995	NA	0,2469	0,7154	0,6820	0,5373	0,6105	0,7796	NA	0,3005	0,3543	0,0843	0,2123	0,5510	0,7432	0,0389	0,8724	0,0389	0,2032	0,2101	0,5623
Endoskopische Heilung																								
0,0856	0,2979	0,0683	0,1259	NA	0,0710	NA	0,0912	0,1749	0,1675	0,2136	0,4969	0,0344	0,1608	0,3331	0,8943	0,1935	0,2332	0,5446	0,7975	0,8894	0,7975	NA	0,3748	0,7888
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: nicht verfügbar; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)																								

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

Tabelle 4-278: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (2/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung Schwellenwert ≥5,10																							
0,1993	0,9559	0,1900	0,1760	0,0724	NA	0,5654	0,1353	0,9046	0,1206	0,7201	0,7778	0,8142	NA	0,4809	0,4309	0,4946	0,7897	0,1888	0,8328	0,7695	0,7395	0,7695	0,6116
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert ≥6,32																							
0,4506	0,2467	0,5634	0,7149	0,3376	0,5540	0,4684	0,0044	0,3859	0,0024	0,3834	0,8514	0,8783	0,2311	0,5435	0,6502	0,1487	0,9494	0,0940	0,5600	0,2670	0,5727	0,2670	0,4783
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert ≥6,20																							
0,1653	0,1865	0,5117	0,9820	0,8777	0,5184	0,6011	0,1002	0,3497	0,0904	0,1175	0,3117	0,6293	0,1611	0,6392	0,6302	0,1098	0,2438	0,0810	0,0305	0,3112	0,9175	0,3112	0,1683
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥3																							
0,9196	0,1915	0,2872	0,1679	0,4835	0,2854	0,4580	0,0139	0,7158	0,0040	0,6915	0,8439	0,7508	NA	0,7069	0,0276	0,3687	0,4394	0,4467	0,2062	0,7625	0,1208	0,7625	0,2716
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert ≥5,10																							
0,0004	0,4506	0,4352	0,8717	0,0797	0,4176	0,2558	0,0640	0,6103	0,2558	0,5426	0,1163	0,8644	0,6255	0,3623	0,0745	0,0610	0,9267	NA	0,6143	0,6830	0,3221	0,6830	0,4411
PROMIS Fatigue SF-7a MCID ≥8,07																							
0,0457	0,9379	0,1451	0,3688	0,0526	0,1571	0,3433	0,3332	0,5405	0,0550	0,3232	0,2196	0,9540	NA	0,0621	0,2851	0,9288	0,4555	0,1704	0,6526	0,9752	0,8581	0,9752	0,7292
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impressions Severity; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (10)																							

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

Tabelle 4-279: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (3/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis ≥12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥15 Punkte																								
0,0208	0,6663	0,2533	0,7910	0,0489	NA	0,6341	0,8461	0,7067	0,1263	0,6158	0,3655	0,5482	0,3258	0,1351	0,6793	0,8598	0,8666	0,1459	0,2397	0,0617	0,9534	0,0617	0,0504	NA
PGIS MCID ≥2																								
0,5151	0,2613	0,1474	0,7388	0,3425	0,1523	0,7993	0,1167	0,2630	0,3128	0,7664	0,2875	0,6952	0,1978	0,1389	0,7478	0,9015	0,8192	0,4130	0,3802	0,0419	0,1243	0,0419	0,6738	NA
PGIC MCID ≥1																								
0,4517	0,8519	0,5648	0,2745	NA	0,5878	NA	NA	0,9650	0,0788	0,2070	NA	0,2821	1,0000	0,3618	0,3097	0,9650	0,2385	0,3910	0,5044	0,4654	0,5939	0,4654	0,4529	0,1886
PGIS MCID ≥1																								
0,4415	0,9318	0,2357	0,9184	0,1931	NA	0,6469	0,4762	0,5348	0,4454	0,7912	0,6496	0,6167	0,2040	0,6111	0,5110	0,5723	0,6989	0,2818	0,3796	0,0992	0,2863	0,0992	0,8556	0,3347
PGIC MCID ≥2																								
0,2727	0,5879	0,1976	0,7753	0,4545	NA	0,1261	0,4392	0,8925	0,7251	0,8332	1,0000	0,2835	0,7605	0,1305	0,7307	0,6758	0,0668	0,1302	0,8963	0,9169	0,5338	0,9169	0,6331	0,0394
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impressions Severity; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VAS: Visuelle Analogskala																								
Quelle: (10)																								

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

Tabelle 4-280: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (4/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
AP-NRS MCID ≥3																								
0,2116	0,8416	0,2079	0,8146	0,3522	0,2165	0,7703	0,3595	0,9059	0,3291	0,6114	0,1763	0,3839	NA	0,9838	0,2165	0,9059	0,0344	0,0579	0,6003	0,5584	0,4707	0,5584	0,6513	NA
Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt)																								
0,1368	0,9935	0,9962	0,9948	0,9600	0,9976	0,9575	1,0000	0,6733	1,0000	0,9504	0,9917	0,9945	1,0000	1,0000	0,9946	0,6341	0,9958	0,9961	0,9999	0,9936	0,9951	0,9936	1,0000	1,0000
Zeit bis zu einer MC-bedingten Prozedur																								
0,9994	0,9993	0,9997	0,9992	1,0000	0,9998	1,0000	1,0000	0,9993	0,9993	0,9993	1,0000	0,9993	0,9997	0,9997	0,9994	0,9993	0,9995	0,9997	0,9994	0,9995	0,9992	0,9995	0,9993	0,9996
Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)																								
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID ≥2,83																								
0,9943	0,6962	NA	0,3177	0,2087	NA	0,2619	0,0094	0,6327	0,5889	0,2000	0,4890	0,7134	0,1388	NA	0,9836	0,2046	0,7895	0,6642	0,3833	0,4260	0,7902	0,4260	0,6324	0,3767
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID ≥3,09																								
0,8774	0,6642	NA	0,8036	0,3396	NA	0,2939	0,0193	0,7187	0,4544	0,6615	0,8492	0,6438	0,1206	0,9119	0,9266	0,6778	0,2683	0,0917	0,8891	0,1853	0,9487	0,1853	0,2720	0,6679
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerical Rating Scale; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																								
Quelle: (10)																								

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

Tabelle 4-281: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (5/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie	SES-CD (≤12 bis >12)
Fistelansprechen																								
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,0000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,0000	NA	NA
Vollständiges Fistelansprechen																								
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,1010	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fistelfreiheit																								
0,2052	0,3831	0,5316	0,1271	0,4340	NA	0,8186	NA	0,5896	0,1755	0,0757	0,1755	0,2225	0,3212	0,9816	0,3594	0,4531	0,2604	0,2507	0,2156	0,3506	0,2156	0,1071	0,8193	0,7651
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																								
Quelle: (10)																								

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

Tabelle 4-282: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (6/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert ≥28,8																							
0,7665	0,4623	0,3165	0,7680	0,7316	0,3198	0,3755	0,5886	0,4373	0,5157	0,7460	0,8702	0,6517	0,8644	0,1055	0,2636	0,6608	0,7889	0,3280	0,1813	0,2570	0,1465	0,2570	0,4939
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥9																							
0,9044	0,2946	0,4487	0,6882	0,7486	NA	0,1704	0,8538	0,5843	0,4264	0,9045	0,6017	0,7245	0,1955	0,2409	0,2133	0,5843	0,2996	0,4017	0,0146	0,8500	0,7971	0,8500	0,8454
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert ≥10,8																							
0,4207	0,3541	0,2865	0,3823	0,6129	0,2966	0,2622	0,1055	0,6106	0,5977	0,6090	0,1652	0,6588	0,1917	0,0867	0,5902	0,5810	0,4949	0,2358	0,4938	0,0827	0,4108	0,0827	0,5540
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert ≥4,5																							
0,7187	0,7448	0,2120	0,9516	0,7519	0,2178	0,2569	0,3171	0,6180	0,2383	0,6758	0,6453	0,7070	0,6763	0,1627	0,1031	0,8357	0,2846	0,2413	0,9499	0,3067	0,3530	0,3067	0,8210
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert ≥4,5																							
0,5204	0,8157	0,2878	0,4942	0,3081	0,2872	0,4307	0,1307	0,2417	0,2453	0,4623	0,8551	0,9881	0,1574	0,0901	0,3477	0,5892	0,8372	0,2023	0,7967	0,3953	0,5232	0,3953	0,9573
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																							
Quelle: (10)																							

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

Tabelle 4-283: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (7/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert ≥5,76																								
0,0458	0,7521	0,6704	0,3132	0,5397	0,6623	0,3219	0,0363	0,4427	0,0271	0,6579	0,5032	0,8821	0,3428	0,4664	0,8151	0,2776	0,0547	NA	0,1174	0,4521	0,0765	0,4521	0,5420	NA
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,20																								
0,1128	0,9586	0,4870	0,7810	0,8572	0,4807	NA	0,8022	0,0967	0,0094	0,9190	0,6261	0,2060	0,3603	0,4876	0,6307	0,5915	0,0011	NA	0,1888	0,5265	1,0000	0,5265	0,4385	NA
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert ≥5,51																								
0,1400	0,2612	0,5376	0,3688	0,1199	0,5316	0,2397	0,0100	0,2491	0,0524	0,3232	0,6809	0,9476	0,2061	0,0621	0,8234	0,2491	0,2617	0,0752	0,3415	0,9752	0,8018	0,9752	0,8060	NA
Gesamtrate UE																								
0,1441	0,5463	0,2645	0,5868	0,9255	0,6428	0,4271	0,7391	0,7965	0,5602	0,9031	0,8851	0,5673	0,1288	0,5789	0,2674	0,5746	0,0709	0,9881	0,1527	0,2210	0,8833	0,2210	0,1943	0,0807
Schwere UE																								
0,9962	0,9999	0,9967	0,9965	1,0000	0,9978	1,0000	1,0000	0,9964	0,9999	0,9958	1,0000	0,9972	0,9999	0,9999	0,9999	0,9962	0,9969	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999
Schwerwiegende UE																								
0,9956	0,9946	0,9958	0,9956	1,0000	0,9984	0,9984	1,0000	0,6583	1,0000	0,5252	1,0000	0,9954	1,0000	1,0000	0,9956	0,9956	0,9959	1,0000	0,9999	0,9964	0,9964	0,9964	0,9999	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führten																								
0,9969	0,9959	0,9999	0,9962	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9963	0,9952	0,9963	1,0000	0,9965	0,9999	0,9953	0,9964	0,9965	0,9965	0,9999	0,9962	0,9969	0,9960	0,9969	0,9959	0,9963

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn’s Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease; UE: Unerwünschte Ereignisse																								
Quelle: (10)																								

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

Tabelle 4-284: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie GALAXI 1 (8/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline (Median)	Gewicht zu Baseline (Quartile)	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD (<7 bis >16)	SES-CD (≤12 bis >12)	SES-CD ≥ 6 bei Kolon und/ oder Ilekolon oder SES-CD ≥ 4 bei isoliertem Ileus	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
UE von besonderem Interesse - Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Gesamtrate UE)																								
0,2944	0,5170	0,5589	0,9123	0,9823	0,2897	0,4857	0,1770	0,8044	0,4003	0,3563	0,9561	0,8142	0,9900	0,9165	0,3273	0,6261	0,2129	0,9928	0,2779	0,5289	0,8096	0,5289	0,6971	0,0847
UE von besonderem Interesse - Infektionen (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) (Schwerwiegende UE)																								
0,9994	0,9992	0,9995	0,9993	1,0000	0,9996	1,0000	1,0000	0,9993	0,9992	0,9993	1,0000	0,9995	0,9996	0,9995	0,9993	0,9994	0,9992	0,9996	0,9993	0,9995	0,9992	0,9995	0,9993	0,9993
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Gesamtrate UE)																								
0,9945	0,5140	0,9953	0,4895	0,8959	0,9974	0,7148	0,9996	0,9937	0,3335	0,9931	1,0000	0,9936	0,9999	0,9999	0,9949	0,6802	0,5637	0,9937	0,9941	0,9949	0,8652	0,9949	0,1899	0,6360
UE von besonderem Interesse - Infektionen, die einer Behandlung bedürfen (Schwerwiegende UE)																								
0,9994	0,9992	0,9995	0,9993	1,0000	0,9996	1,0000	1,0000	0,9993	0,9992	0,9993	1,0000	0,9995	0,9996	0,9995	0,9993	0,9994	0,9992	0,9996	0,9993	0,9995	0,9992	0,9995	0,9993	0,9993
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; UE: Unerwünschte Ereignisse																								
Quelle: (10)																								

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

Gepoolt G2/G3

Tabelle 4-285: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (1/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Endoskopische Remission																					
0,2693	0,0663	NA	0,0531	0,9555	0,7692	0,0800	0,0028	0,1503	0,3317	0,9412	0,0048	0,9548	0,0586	0,1640	0,4342	0,2872	0,5376	0,6747	0,5376	0,8155	0,0235
Endoskopisches Ansprechen																					
0,7817	0,0574	0,9998	0,4494	0,4024	0,9104	0,3487	0,4133	0,9647	0,4846	0,0985	0,0015	0,3846	0,2728	0,5596	0,6155	0,0520	0,3266	0,1364	0,3266	0,6762	0,0177
Endoskopische Heilung																					
0,5821	0,0204	NA	0,1810	0,9117	0,7529	0,0627	0,0212	0,1090	0,2670	0,8180	0,0747	0,7834	0,1808	0,4697	0,5365	0,3030	0,7981	0,8003	0,7981	0,9779	0,0670
PRO-2 Remission																					
0,2734	0,0174	0,6287	0,8455	0,2334	0,6603	0,3038	0,0874	0,7330	0,5776	1,0000	0,0479	0,6284	0,4960	0,0341	0,0164	0,2126	0,8594	0,6204	0,8594	0,6810	0,9364
Anhaltende PRO-2 Remission																					
0,1995	0,0769	0,2228	0,4520	0,7581	0,5702	0,3935	0,2568	0,2189	0,7938	0,8503	0,3379	0,7746	0,9979	0,2531	0,5460	0,4642	0,9203	0,3982	0,9203	0,3635	0,8048
Abdomineller Schmerz Score ≤ 1																					
0,3286	0,0778	NA	0,7633	0,1422	0,0185	0,6430	0,0160	0,7717	0,9977	0,4883	0,0157	0,3437	0,7744	0,0197	0,0639	0,4324	0,7268	0,9203	0,7268	0,6152	0,6436
Stuhlfrequenz Score ≤ 3																					
0,7203	0,3616	NA	0,8694	0,0695	0,8661	0,2022	0,1480	0,8537	0,6338	0,5874	0,0807	0,7954	0,2495	0,8193	0,5850	0,5315	0,8965	0,5446	0,8965	0,4250	0,1135

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission																					
0,2356	0,0489	0,5129	0,9696	0,2396	0,7244	0,2035	0,1050	0,7073	0,6877	0,6253	0,0151	0,8234	0,7599	0,1177	0,1849	0,3144	0,8411	0,5053	0,8411	0,5910	0,9516
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)																					
0,1936	0,0378	0,4902	0,9395	0,2107	0,6740	0,2192	0,1430	0,8309	0,6334	0,5595	0,0172	0,7284	0,6639	0,1388	0,1999	0,2755	0,7429	0,4677	0,7429	0,6524	0,9881
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																					
Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-286: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (2/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7																					
0,5922	0,6084	0,7589	0,2978	0,7527	0,3975	0,0998	0,9805	0,5828	0,6322	0,9321	0,5703	0,2013	0,4348	0,1527	0,0071	0,6693	0,4845	0,6615	0,4845	0,7057	0,5429
PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 9																					
0,6124	0,4125	NA	0,1034	0,8573	0,5284	0,0992	0,8644	0,3941	0,6101	0,1083	0,7368	0,1318	0,5440	0,4266	0,2064	0,5084	0,4908	0,2853	0,4908	0,8479	0,5986
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7																					
0,1975	0,5656	0,7046	0,2708	0,5571	0,8687	0,4453	0,0698	0,1256	0,3005	0,4791	0,8174	0,2317	0,9473	0,1364	0,0189	0,9788	0,9544	0,6957	0,9544	0,7041	0,9730
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 9																					
0,2692	0,9158	NA	0,5421	0,3538	0,7993	0,0925	0,0887	0,1421	0,3093	0,7843	0,6061	0,4443	0,7523	0,0949	0,0686	0,9673	0,7063	0,8790	0,7063	0,7857	0,9099
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7																					
0,3797	0,7263	NA	0,0324	0,6497	0,9059	0,1297	0,1674	0,6933	0,3346	0,4678	0,3559	0,4122	0,6965	0,3045	0,0882	0,4687	0,8548	0,0033	0,8548	0,0258	0,1966
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9																					
0,1730	0,9975	NA	0,4750	0,6634	0,7321	0,4733	0,2002	0,3648	0,8626	0,9420	0,3631	0,1560	0,1405	0,5389	0,1634	0,0481	0,3780	0,0028	0,3780	0,1093	0,1030
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7																					
0,7385	0,0722	0,2075	0,7530	0,5478	0,4559	0,8303	0,3863	0,3312	0,6638	0,4502	0,4192	0,8314	0,8490	0,0324	0,0116	0,7670	0,4513	0,4355	0,4513	0,1855	0,1372
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9																					
0,5309	0,0656	0,2248	0,6694	0,2417	0,4830	0,8734	0,3380	0,8691	0,6364	0,7133	0,3411	0,4138	0,9684	0,0429	0,0296	0,6058	0,4858	0,6303	0,4858	0,3445	0,3107

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7																					
0,9964	0,6279	0,5900	0,3340	0,4241	0,8627	0,7765	0,8242	0,0121	0,5094	0,0994	0,1041	0,1237	0,8984	0,0074	0,0054	0,3408	0,4110	0,9503	0,4110	0,4260	0,6747
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9																					
0,7021	0,7088	0,6181	0,3817	0,5788	0,6868	0,9775	0,5378	0,0090	0,4825	0,2034	0,0830	0,4530	0,7790	0,0060	0,0680	0,2513	0,8020	0,5694	0,8020	0,4969	0,5555
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität MCID ≥ 7																					
0,5915	0,9430	0,4005	0,8255	0,3131	0,5311	0,7651	0,2376	0,0620	0,6535	0,5025	0,0892	0,4213	0,6529	0,0001	0,0003	0,2576	0,8375	0,3386	0,8375	0,3809	0,2747
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivität MCID ≥ 9																					
0,5033	0,8559	0,6937	0,8625	0,2082	0,3591	0,8588	0,7263	0,2548	0,7838	0,3637	0,9279	0,6027	0,4049	0,0002	0,0023	0,4333	0,7708	0,8986	0,7708	0,7555	0,6333
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7																					
0,7927	0,8324	0,2188	0,9457	0,1213	0,3252	0,3310	0,0269	0,2540	0,5600	0,2194	0,8671	0,2833	0,3254	0,0815	0,0137	0,3315	0,9888	0,2605	0,9888	0,3729	0,3981
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9																					
0,8466	0,1067	NA	0,6934	0,0291	0,7901	0,1349	0,2515	0,8850	0,9411	0,9161	0,9443	0,1069	0,8057	0,0687	0,0061	0,8055	0,1462	0,5798	0,1462	0,2239	0,8406
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3																					
0,1764	0,6961	0,9947	0,3479	0,5880	0,0420	0,8980	0,6067	0,5092	0,3788	0,5225	0,8738	0,4189	0,4889	0,0551	0,0627	0,9546	0,1406	0,1035	0,1406	0,8364	0,3325

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement System 29-Item Profile; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-287: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (3/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Bedonchason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7																					
0,8456	0,4388	0,5633	0,3109	0,4915	0,3992	0,7966	0,2111	0,2111	0,3703	0,7326	0,1686	0,4460	0,8810	0,0008	0,0009	0,3170	0,7751	0,6789	0,7751	0,5541	0,2746
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9																					
0,6621	0,7675	0,5558	0,7060	0,4640	0,6467	0,7104	0,3972	0,0766	0,2353	0,8027	0,2245	0,4963	0,4832	0,0002	0,0047	0,3491	0,5350	0,9876	0,5350	0,5692	0,1424
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7																					
0,6614	0,8412	0,7285	0,9672	0,0792	0,2062	0,2841	0,0195	0,2107	0,3104	0,2656	0,5147	0,1055	0,5396	0,0255	0,0011	0,5701	0,9887	0,3934	0,9887	0,4734	0,3760
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9																					
0,6893	0,8667	0,2300	0,8742	0,1714	0,3410	0,2190	0,0928	0,2675	0,3362	0,3381	0,7843	0,5302	0,5263	0,0217	0,0016	0,6699	0,7732	0,3485	0,7732	0,2862	0,5405
PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9																					
0,2812	0,5527	0,7308	0,9033	0,1379	0,2998	0,0332	0,5444	0,3952	0,3886	0,6206	0,9997	0,0895	0,8082	0,1451	0,1011	0,8865	0,6266	0,6581	0,6266	0,9566	0,7066
PROMIS Fatigue SF-7a MCID ≥ 9																					
0,6536	0,9708	0,1125	0,7273	0,5106	0,4759	0,0540	0,2485	0,2850	0,7499	0,4946	0,5796	0,2474	0,8422	0,1028	0,0059	0,6962	0,9029	0,4739	0,9029	0,6237	0,6756
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte																					
0,7325	0,7338	0,9887	0,6249	0,2952	0,3169	0,2272	0,5592	0,7858	0,6329	0,0715	0,1114	0,4814	0,4353	0,0084	0,0360	0,0360	0,0936	0,0932	0,0936	0,6137	0,9527
PGIS MCID ≥ 2																					
0,8696	0,6736	NA	0,2522	0,4504	0,3661	0,4125	0,5286	0,1885	0,7746	0,1664	0,8114	0,4470	0,0833	0,1419	0,5259	0,3795	0,4320	0,2217	0,4320	0,7088	0,3312

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
PGIC MCID ≥ 2																					
0,8463	0,9000	NA	0,5634	0,7066	0,9492	0,0486	0,1585	0,6845	0,6389	0,7965	0,2044	0,9402	0,7868	0,1214	0,9778	0,2123	0,4292	0,5571	0,4292	0,1481	0,9455
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure, AZA: Azathioprin, CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impressions Severity; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement System 29-Item Profile; PROMIS Fatigue SF-7a: PROMIS Fatigue Short Form 7a; PROMIS Fatigue SF-5a: PROMIS Fatigue Short Form 5a; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-288: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (4/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$																					
0,1152	0,5532	0,9974	0,5141	0,7552	0,4924	0,0411	0,6506	0,3803	0,3463	0,2961	0,8288	0,8281	0,9565	0,1742	0,1262	0,7749	0,2649	0,8552	0,2649	0,3453	0,8841
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$																					
0,3858	0,8848	0,9154	0,2782	0,5559	0,7972	0,0351	0,6584	0,9722	0,9562	0,7786	0,7209	0,7116	0,9479	0,0695	0,0567	0,6053	0,8386	0,8667	0,8386	0,9735	0,6158
Durchschnittlicher Bauchschmerzen-Score (NRS) MCID ≥ 3																					
0,4385	0,6591	0,7878	0,8279	0,0869	0,0572	0,4947	0,3689	0,8083	0,4621	0,8035	0,5323	0,4209	0,8281	0,1072	0,0043	0,9569	0,7292	0,4305	0,7292	0,6732	0,2548
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																					
Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-289: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (5/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Zeit bis zur Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation																					
0,7585	0,2687	0,9649	0,4274	0,9998	0,8368	0,5311	0,4750	0,1759	0,1553	0,4012	0,9902	0,8353	0,8964	0,9904	0,9902	0,7394	0,9814	0,9731	0,9814	0,8710	0,9890
Zeit bis zur Hospitalisierung (MC-bedingt)																					
0,4144	0,5173	1,0000	0,8306	1,0000	0,4944	0,4693	0,8063	0,1623	0,1510	0,1640	0,9911	0,7566	0,8768	0,9873	0,9907	0,7615	0,9806	0,8825	0,9806	0,8375	0,9900
Zeit bis zur Operation (MC-bedingt)																					
0,9965	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9951	0,9999	0,9999	0,9953	0,9999	0,9962	0,9999	0,9999	0,9999	0,9963	0,9999	0,9963	0,9953	0,9999	0,9999
Aufnahme in eine Notaufnahme, Hospitalisierung oder Operation (MC-bedingt) (binäre Analyse)																					
0,7138	0,2422	0,9629	0,0912	0,2640	0,1449	0,4937	0,4582	0,1558	0,1364	0,3874	0,0564	0,8070	0,9164	0,9871	0,2304	0,7048	0,9969	0,9418	0,9969	0,8387	0,0732
Hospitalisierung (MC-bedingt) (binäre Analyse)																					
0,3823	0,5108	NA	0,0341	NA	0,0751	0,4252	0,7856	0,1435	0,1327	0,1281	0,0552	0,7351	0,8970	0,9908	0,2271	0,7289	0,9986	0,8598	0,9986	0,8066	0,2209
Operation (MC-bedingt) (binäre Analyse)																					
0,3283	1,0000	NA	NA	NA	NA	NA	0,3006	1,0000	1,0000	0,3049	1,0000	0,2451	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2626	1,0000	0,2626	0,2338	1,0000
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease																					
Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-290: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (6/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Fistelfreiheit																					
0,7947	0,8701	NA	0,9596	0,6425	0,2809	0,5503	0,0529	0,4700	0,3358	0,1703	0,1581	0,9757	0,9290	0,2509	0,0350	0,8008	0,4202	0,4835	0,4202	0,8001	0,1563
Vollständiges Fistelansprechen																					
0,3728	0,5121	0,2977	0,1039	0,4110	0,2188	0,0234	0,3656	0,6384	0,8120	0,2110	NA	0,5110	0,3851	0,2063	NA	0,9196	0,9196	0,2607	0,9196	0,2012	0,2660
Fistelansprechen																					
0,3163	0,4431	0,2293	0,4286	0,3465	0,8098	0,0536	0,7365	0,1508	0,8932	0,1372	0,2558	0,3621	0,4353	0,0849	NA	0,7047	0,4928	0,1166	0,4928	0,3780	0,5877
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$																					
0,8973	0,5370	0,0561	0,8537	0,1300	0,4835	0,9102	0,1513	0,8665	0,5187	0,8529	0,4197	0,4972	0,7026	0,0118	0,0243	0,5196	0,3347	0,4156	0,3347	0,5733	0,5031
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9																					
0,4470	0,8065	NA	0,5003	0,0281	0,7709	0,7988	0,0870	0,6059	0,2690	0,9225	0,2697	0,8228	0,4557	0,1715	0,2393	0,8378	0,8554	0,7763	0,8554	0,9174	0,6547
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$																					
0,6853	0,5734	0,4660	0,9561	0,1523	0,5561	0,8861	0,4380	0,3138	0,7746	0,8074	0,0580	0,4139	0,4110	0,0001	0,0036	0,3090	0,2252	0,0733	0,2252	0,9692	0,9325
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$																					
0,6559	0,6655	0,0260	0,9672	0,0183	0,7297	0,5281	0,5977	0,9937	0,5729	0,2609	0,2621	0,9180	0,7277	0,0103	0,0115	0,5694	0,1513	0,6081	0,1513	0,2341	0,4837
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$																					
0,8729	0,9369	0,0112	0,7290	0,0320	0,5392	0,9797	0,4558	0,4976	0,9624	0,7315	0,0181	0,1796	0,7349	0,0382	0,0159	0,3801	0,1683	0,9116	0,1683	0,0899	0,6370

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

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotectin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Bedomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; NA: Nicht verfügbar; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-291: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (7/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
Gesamtrate UE																					
0,7968	0,5471	0,3285	0,4363	0,2361	0,8206	0,1248	0,2968	0,6749	0,9393	0,8449	0,6773	0,6073	0,1299	0,6328	0,4759	0,0972	0,5722	0,8618	0,5722	0,7080	0,0230
Schwere UE																					
0,6291	0,9915	1,0000	0,9165	1,0000	0,4893	0,7515	0,5473	0,9906	0,9920	0,2219	0,9924	0,1891	0,8579	0,9154	0,9937	0,9919	0,7430	0,7571	0,7430	0,8854	0,9923
Schwerwiegende UE																					
0,5484	0,8138	0,9999	0,5838	1,0000	0,5676	0,5722	0,4106	0,2852	0,0557	0,0902	0,9877	0,5005	0,2431	0,5170	0,9877	0,5590	0,4052	0,3080	0,4052	0,8692	0,9860
UE, die zum Therapieabbruch führten																					
0,8764	0,1837	1,0000	0,9693	0,9282	0,9066	0,6320	0,2346	0,5477	0,8985	0,7390	0,9909	0,8472	0,8203	0,3892	0,9909	0,2635	0,2253	0,2834	0,2253	0,7933	0,6562
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; UE: Unerwünschte Ereignisse																					
Quelle: (10)																					

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

Tabelle 4-292: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolten Studien GALAXI 2/GALAXI 3 (8/8)

Alter	Geschlecht	Ethnie	Gewicht zu Baseline	Region	Dauer des Morbus Crohn	Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung	CDAI Score	CRP-Wert	Fäkales Calprotektin	SES-CD	Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellen Schmerzscore von ≥ 2	Orale 5-ASA Präparate	Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason	6-MP/AZA/MTX	Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)	Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)	Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX	Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)																					
0,6989	0,0095	0,5294	0,2319	0,5412	0,6934	0,1765	0,0546	0,4142	0,3723	0,4293	0,9128	0,7427	0,0204	0,6289	0,7501	0,0335	0,4624	0,4148	0,4624	0,9418	0,3723
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Schwerwiegende UE)																					
0,9987	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9990	1,0000	0,9999	0,9990	0,9992	0,9991	0,9990	0,9989	0,9993	0,9990	1,0000	0,9990	1,0000	0,9999	0,9992
UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)																					
0,9943	0,9943	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9964	0,9956	0,9955	0,9952	0,9999	0,9956	0,9965	0,9954	0,9999	0,9956	0,9940	0,9961	0,9940	0,9956	0,9974
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Gesamtrate UE)																					
0,5449	0,5447	0,9803	0,7752	0,9598	0,8562	0,9379	0,7008	0,6696	0,9917	0,0503	0,9999	0,9328	0,1635	0,9919	0,9919	0,1859	0,2619	0,3922	0,2619	0,8632	0,9919
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwere UE)																					
0,9994	0,9993	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9992	0,9992	0,9993	0,9993	0,9995	0,9993	0,9993	0,9993	0,9995	0,9993	0,9993	0,9994	0,9993	0,9993	0,9994
UE von besonderem Interesse - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ) (Schwerwiegende UE)																					
0,9991	0,9991	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9989	0,9999	0,9990	0,9992	1,0000	1,0000	0,9990	0,9993	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9990	0,9992
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)																					
0,9965	0,9965	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9973	0,9966	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Abkürzungen: ASA: Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse																					
Quelle: (10)																					

Meta-Analyse

Tabelle 4-293: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse

Endpunkt	CDAI-Score	Geschlecht	Region	Alter
Abdomineller Schmerz Score ≤ 1	0,0896	0,2954	0,1989	0,6924
Anhaltende PRO-2 Remission	0,5026	0,3608	0,5616	0,6309
AP-NRS MCID ≥ 3	0,5683	0,6691	0,1024	0,3576
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$	0,6980	0,7963	0,5973	0,6296
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$	0,7897	0,8301	0,8225	0,4026
Endoskopische Heilung	0,0750	0,1089	0,1888	0,5495
Endoskopische Remission	0,0271	0,2950	0,2539	0,4588
Endoskopisches Ansprechen	0,7454	0,2542	0,4794	0,9421
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte	0,3712	0,4215	0,4302	0,1733
Fistelansprechen	0,7865	0,5078	NA	0,2811
Fistelfreiheit	0,1993	0,8986	0,8281	0,8729
Gesamtrate UE	0,7459	0,6624	0,5539	0,3726
Gesamtrate UE - SOC-Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,3829	0,6269	0,0569	0,4195
Gesamtrate UE - SOC-Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,4046	0,7366	0,6069	0,7273
Gesamtrate UE - SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,1713	0,3128	0,3320	0,6015
Gesamtrate UE - SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,8268	0,8191	0,3114	0,9454
Gesamtrate UE - SOC-Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2005	0,0176	0,4278	0,4484
Gesamtrate UE - SOC-Infektionen und parasitäre Erkrankungen-Infektion der oberen Atemwege	0,5277	0,3970	0,5320	0,5387

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

Endpunkt	CDAI-Score	Geschlecht	Region	Alter
Gesamtrate UE - SOC-Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,3149	0,4669	0,8790	0,8009
Gesamtrate UE - SOC-Untersuchungen	0,5793	0,9062	0,1639	0,5905
IBDQ - Darmsymptome	0,3683	0,7840	0,1667	0,8945
IBDQ - Emotionale Funktion	0,8259	0,8150	0,0740	0,8691
IBDQ - Gesamtscore	0,3459	0,6961	0,1637	0,8475
IBDQ - Soziale Funktion	0,6308	0,6546	0,0244	0,5408
IBDQ - Systemische Symptome	0,4681	0,8574	0,1600	0,6753
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	0,2129	0,2112	0,2589	0,3779
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)	0,2532	0,1721	0,2301	0,3311
Operation (MC-bedingt)	0,5993	1,0000	1,0000	0,6563
PGIC MCID ≥ 2	0,3196	0,6484	0,6670	0,4932
PGIS MCID ≥ 2	0,6646	0,7017	0,4483	0,9348
PRO-2 Remission	0,3783	0,1222	0,2370	0,4000
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3	0,9374	0,6453	0,8357	0,5944
Schwere UE	0,6674	0,2869	0,4539	0,6247
Schwerwiegende UE	0,8130	0,9548	0,6058	0,4732
Schwerwiegende UE- SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6674	0,7332	0,5371	0,8386
Stuhlfrequenz Score ≤ 3	0,4961	0,7832	0,0914	0,8702
UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen (Gesamtrate UE)	1,0000	0,3711	NA	0,3710
UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Gesamtrate UE)	0,8301	0,4817	NA	0,4816

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

Endpunkt	CDAI-Score	Geschlecht	Region	Alter
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,5408	0,4709	0,6022	0,9435
UE, die zum Therapieabbruch führten- SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,7539	0,3902	0,7612	0,3644
UE, die zum Therapieabbruch führten- SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts-Morbus Crohn	0,4736	0,4305	0,6137	0,1992
UE, die zum Therapieabbruch führten- SOC-Untersuchungen	0,5291	0,6017	0,6370	0,6418
Vollständiges Fistelansprechen	0,3101	0,7147	NA	0,1061
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impressions Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (10)				

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

GALAXI 1

Endoskopisches Ansprechen

Tabelle 4-294: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Endoskopisches Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/29 (48,3%)	11/26 (42,3%)	1,50 [0,48; 4,70] p=0,4957	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4967	8,80% [-15,90%; 33,50%] p=0,4843
Endoskopisches Ansprechen, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0080					
nein	12/20 (60,0%)	6/19 (31,6%)	3,25 [0,87; 12,14] p=0,0790	1,90 [0,90; 4,03] p=0,0945	28,40% [-1,50%; 58,40%] p=0,0630
ja	2/9 (22,2%)	5/7 (71,4%)	0,11 [0,01; 1,11] p=0,0567	0,31 [0,08; 1,15] p=0,0804	-49,20% [-92,30%; -6,10%] p=0,0252
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; 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 Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0080. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,25 [0,87; 12,14]; p=0,0790). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,01; 1,11]; p=0,0567). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PRO-2 Remission

Tabelle 4-295: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PRO-2 Remission*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PRO-2 Remission					
PRO-2 Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/29 (62,1%)	17/26 (65,4%)	0,85 [0,28; 2,60] p=0,7833	0,94 [0,64; 1,41] p=0,7802	-3,60% [-28,80%; 21,60%] p=0,7799
PRO-2 Remission, Subgruppe: Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason, Interaktion: p=0,0326					
nicht erhalten	11/14 (78,6%)	7/13 (53,8%)	3,14 [0,59; 16,84] p=0,1814	1,46 [0,82; 2,59] p=0,1960	24,70% [-9,90%; 59,30%] p=0,1612
erhalten	7/15 (46,7%)	10/13 (76,9%)	0,26 [0,05; 1,35] p=0,1084	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1127	-30,30% [-64,30%; 3,80%] p=0,0819
Abdomineller Schmerz Score ≤1					
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/29 (72,4%)	22/26 (84,6%)	0,47 [0,12; 1,81] p=0,2752	0,85 [0,65; 1,13] p=0,2685	-12,30% [-33,70%; 9,00%] p=0,2581
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: SES-CD (≤12 bis >12), Interaktion: p=0,0483					
≤12	13/18 (72,2%)	10/14 (71,4%)	1,04 [0,22; 4,91] p=0,9611	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9606	0,80% [-30,60%; 32,20%] p=0,9605
>12	8/11 (72,7%)	12/12 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,51; 1,04] p=0,0846	-27,30% [-53,60%; -1,00%] p=0,0423
Stuhlfrequenz Score ≤3					
Stuhlfrequenz Score ≤3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/29 (69,0%)	19/26 (73,1%)	0,80 [0,25; 2,62] p=0,7220	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7180	-4,40% [-28,10%; 19,30%] p=0,7173
Stuhlfrequenz Score ≤3, Subgruppe: Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0389					
nein	8/12 (66,7%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,45; 0,99] p=0,0470	-33,30% [-60,00%; -6,70%] p=0,0143

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
ja	12/17 (70,6%)	12/19 (63,2%)	1,40 [0,35; 5,67] p=0,6416	1,12 [0,70; 1,77] p=0,6360	7,40% [-23,20%; 38,10%] p=0,6347
Stuhlfrequenz Score ≤3, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0389					
nein	12/17 (70,6%)	12/19 (63,2%)	1,40 [0,35; 5,67] p=0,6416	1,12 [0,70; 1,77] p=0,6360	7,40% [-23,20%; 38,10%] p=0,6347
ja	8/12 (66,7%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,45; 0,99] p=0,0470	-33,30% [-60,00%; - 6,70%] p=0,0143
Anhaltende PRO-2 Remission					
Anhaltende PRO-2 Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/29 (48,3%)	12/26 (46,2%)	1,08 [0,37; 3,16] p=0,8950	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8934	1,80% [-24,20%; 27,80%] p=0,8935
Anhaltende PRO-2 Remission, Subgruppe: Orale 5-ASA Präparate, Interaktion: p=0,0371					
nicht erhalten	8/12 (66,7%)	1/5 (20,0%)	8,00 [0,66; 97,31] p=0,0884	3,33 [0,55; 20,13] p=0,1894	46,70% [2,60%; 90,70%] p=0,0379
erhalten	6/17 (35,3%)	11/21 (52,4%)	0,50 [0,13; 1,84] p=0,2986	0,67 [0,31; 1,44] p=0,3098	-17,10% [-48,30%; 14,10%] p=0,2828
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: ASA: Aminosalicylsäure; MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0326. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,14 [0,59; 16,84]; p=0,1814). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,26 [0,05; 1,35]; p=0,1084). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* in der Analyse der Subgruppe *SES-CD (≤ 12 bis >12)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0483. In der Kategorie ≤ 12 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,04 [0,22; 4,91]; p=0,9611). In der Kategorie >12 kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,40 [0,35; 5,67]; p=0,6416).

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *Stuhlfrequenz Score ≤ 3* in der Analyse der Subgruppe *Refrac./intol. to oral or IV cort./not refrac./intol. to 6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,40 [0,35; 5,67]; p=0,6416). In der Kategorie *ja* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Orale 5-ASA Präparate* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0371. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=8,00 [0,66; 97,31]; p=0,0884). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,50 [0,13; 1,84]; p=0,2986). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

Tabelle 4-296: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission					
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/29 (51,7%)	17/26 (65,4%)	0,58 [0,20; 1,69] p=0,2917	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	-13,80% [-40,50%; 12,80%] p=0,3091
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0417					
nur Ileum	4/7 (57,1%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
nur Kolon	6/15 (40,0%)	10/14 (71,4%)	0,27 [0,06; 1,26] p=0,0947	0,56 [0,28; 1,13] p=0,1059	-31,40% [-65,70%; 2,80%] p=0,0723
Ileum und Kolon	5/7 (71,4%)	7/9 (77,8%)	0,71 [0,07; 6,92] p=0,7782	0,92 [0,51; 1,65] p=0,7752	-6,30% [-49,50%; 36,80%] p=0,7728
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Fäkales Calprotectin, Interaktion: p=0,0487					
≤250 µg/g	6/11 (54,5%)	2/7 (28,6%)	3,00 [0,40; 22,71] p=0,2934	1,91 [0,53; 6,93] p=0,3257	26,00% [-18,60%; 70,50%] p=0,2533
>250 µg/g	9/18 (50,0%)	15/19 (78,9%)	0,27 [0,06; 1,12] p=0,0690	0,63 [0,38; 1,06] p=0,0834	-28,90% [-58,40%; 0,50%] p=0,0544
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason, Interaktion: p=0,0042					
nicht erhalten	11/14 (78,6%)	7/13 (53,8%)	3,14 [0,59; 16,84] p=0,1814	1,46 [0,82; 2,59] p=0,1960	24,70% [-9,90%; 59,30%] p=0,1612
erhalten	4/15 (26,7%)	10/13 (76,9%)	0,11 [0,02; 0,61] p=0,0092	0,35 [0,14; 0,84] p=0,0197	-50,30% [-82,30%; -18,20%] p=0,0021
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)					
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/29 (51,7%)	17/26 (65,4%)	0,58 [0,20; 1,69] p=0,2917	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	-13,80% [-40,50%; 12,80%] p=0,3091
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0417					
nur Ileum	4/7 (57,1%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
nur Kolon	6/15 (40,0%)	10/14 (71,4%)	0,27 [0,06; 1,26] p=0,0947	0,56 [0,28; 1,13] p=0,1059	-31,40% [-65,70%; 2,80%] p=0,0723
Ileum und Kolon	5/7 (71,4%)	7/9 (77,8%)	0,71 [0,07; 6,92] p=0,7782	0,92 [0,51; 1,65] p=0,7752	-6,30% [-49,50%; 36,80%] p=0,7728
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Fäkales Calprotektin, Interaktion: p=0,0487					
≤250 µg/g	6/11 (54,5%)	2/7 (28,6%)	3,00 [0,40; 22,71] p=0,2934	1,91 [0,53; 6,93] p=0,3257	26,00% [-18,60%; 70,50%] p=0,2533
>250 µg/g	9/18 (50,0%)	15/19 (78,9%)	0,27 [0,06; 1,12] p=0,0690	0,63 [0,38; 1,06] p=0,0834	-28,90% [-58,40%; 0,50%] p=0,0544
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason, Interaktion: p=0,0042					
nicht erhalten	11/14 (78,6%)	7/13 (53,8%)	3,14 [0,59; 16,84] p=0,1814	1,46 [0,82; 2,59] p=0,1960	24,70% [-9,90%; 59,30%] p=0,1612
erhalten	4/15 (26,7%)	10/13 (76,9%)	0,11 [0,02; 0,61] p=0,0092	0,35 [0,14; 0,84] p=0,0197	-50,30% [-82,30%; -18,20%] p=0,0021
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall ; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0417. In der Kategorie *nur Ileum* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,27 [0,06; 1,26]; p=0,0947). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,71 [0,07; 6,92]; p=0,7782). Die Effektgeschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Fäkales Calprotektin* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0487. In der Kategorie $\leq 250 \mu\text{g/g}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,00 [0,40; 22,71]; p=0,2934). In der Kategorie $> 250 \mu\text{g/g}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,27 [0,06; 1,12]; p=0,0690). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0042. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,14 [0,59; 16,84]; p=0,1814). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,02; 0,61]; p=0,0092). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0417. In der Kategorie *nur Ileum* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,27 [0,06; 1,26]; p=0,0947). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,71 [0,07; 6,92]; p=0,7782). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* in der Analyse der Subgruppe *Fäkales Calprotektin* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0487. In der Kategorie $\leq 250 \mu\text{g/g}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,00 [0,40; 22,71]; p=0,2934). In der Kategorie $> 250 \mu\text{g/g}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,27 [0,06; 1,12]; p=0,0690). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0042. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,14 [0,59; 16,84]; p=0,1814). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,02; 0,61]; p=0,0092). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Symptomskalen

Tabelle 4-297: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PROMIS-29 Symptomskalen*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Guselkumab vs. Ustekinumab		
			OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$					
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/29 (51,7%)	11/26 (42,3%)	1,50 [0,51; 4,44] p=0,4618	1,23 [0,70; 2,16] p=0,4638	9,80% [-16,10%; 35,70%] p=0,4570
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0044					
nur Ileum	1/7 (14,3%)	2/3 (66,7%)	0,08 [0,00; 2,05] p=0,1161	0,21 [0,03; 1,56] p=0,1279	-52,40% [-100,00%; 6,90%] p=0,0311
nur Kolon	11/15 (73,3%)	3/14 (21,4%)	10,08 [1,82; 56,00] p=0,0060	3,42 [1,20; 9,76] p=0,0215	51,90% [20,90%; 82,90%] p=0,0010
Ileum und Kolon	3/7 (42,9%)	6/9 (66,7%)	0,38 [0,05; 2,88] p=0,3565	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3730	-23,80% [-71,70%; 24,10%] p=0,3297
PROMIS-29 - Fatigue Schwellenwert $\geq 6,32$, Subgruppe: CRP-Wert, Interaktion: p=0,0024					
≤ 3 mg/L	8/11 (72,7%)	1/9 (11,1%)	21,33 [1,81; 251,26] p=0,0072	6,54 [1,00; 43,02] p=0,0505	61,60% [28,20%; 95,00%] p=0,0003
> 3 mg/L	7/18 (38,9%)	10/17 (58,8%)	0,45 [0,12; 1,72] p=0,2451	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2483	-19,90% [-52,40%; 12,50%] p=0,2289
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert $\geq 6,20$					
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert $\geq 6,20$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/29 (37,9%)	9/26 (34,6%)	1,17 [0,39; 3,57] p=0,7833	1,10 [0,55; 2,21] p=0,7806	3,60% [-21,60%; 28,80%] p=0,7799
PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert $\geq 6,20$, Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0305					
nicht erhalten	2/9 (22,2%)	3/4 (75,0%)	0,10 [0,01; 1,50] p=0,0828	0,30 [0,08; 1,14] p=0,0767	-52,80% [-100,00%; - 2,40%] p=0,0285
erhalten	9/20 (45,0%)	6/22 (27,3%)	2,18 [0,60; 7,90] p=0,2368	1,65 [0,71; 3,81] p=0,2409	17,70% [-10,90%;

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
					46,40%] p=0,2255
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert $\geq 5,10$					
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert $\geq 5,10$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/29 (48,3%)	7/26 (26,9%)	2,64 [0,83; 8,35] p=0,0976	1,81 [0,87; 3,74] p=0,1102	21,70% [-2,90%; 46,30%] p=0,0835
PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert $\geq 5,10$, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0004					
>Median	10/16 (62,5%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,50% [38,80%; 86,20%] p<0,0001
$\leq$ Median	4/13 (30,8%)	7/15 (46,7%)	0,51 [0,11; 2,40] p=0,3989	0,66 [0,25; 1,75] p=0,4041	-15,90% [-51,50%; 19,70%] p=0,3813
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3					
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/29 (62,1%)	16/26 (61,5%)	1,03 [0,35; 3,06] p=0,9583	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9577	0,70% [-25,00%; 26,40%] p=0,9578
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0139					
nur Ileum	2/7 (28,6%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,29 [0,09; 0,92] p=0,0361	-71,40% [-100,00%; - 38,00%] p<0,0001
nur Kolon	12/15 (80,0%)	7/14 (50,0%)	4,00 [0,77; 20,68] p=0,0951	1,60 [0,89; 2,86] p=0,1133	30,00% [-3,10%; 63,10%] p=0,0757
Ileum und Kolon	4/7 (57,1%)	6/9 (66,7%)	0,67 [0,09; 5,13] p=0,7055	0,86 [0,39; 1,89] p=0,7023	-9,50% [-57,40%; 38,40%] p=0,6966
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: CRP-Wert, Interaktion: p=0,0040					
≤ 3 mg/L	8/11 (72,7%)	2/9 (22,2%)	9,33 [1,19; 72,99] p=0,0285	3,27 [0,92; 11,71] p=0,0683	50,50% [12,70%; 88,30%] p=0,0089
>3 mg/L	10/18 (55,6%)	14/17 (82,4%)	0,27 [0,06; 1,27] p=0,0925	0,68 [0,42; 1,08] p=0,0993	-26,80% [-56,00%; 2,40%] p=0,0725

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Orale 5-ASA Präparate, Interaktion: p=0,0276					
nicht erhalten	7/12 (58,3%)	5/5 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0272	-41,70% [-69,60%; -13,80%] p=0,0034
erhalten	11/17 (64,7%)	11/21 (52,4%)	1,67 [0,45; 6,19] p=0,4502	1,24 [0,72; 2,12] p=0,4415	12,30% [-18,90%; 43,50%] p=0,4385
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: ASA: Aminosalicylsäure; MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: c-reaktives Protein; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); mg: Milligramm; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue* Schwellenwert $\geq 6,32$ in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,00; 2,05]; p=0,1161). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=10,08 [1,82; 56,00]; p=0,0060). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,38 [0,05; 2,88]; p=0,3565). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue* Schwellenwert $\geq 6,32$ in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0024. In der Kategorie ≤ 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=21,33 [1,81; 251,26]; p=0,0072). In der Kategorie > 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,45 [0,12; 1,72]; p=0,2451). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen Schwellenwert $\geq 6,20$* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0305. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,10 [0,01; 1,50]; p=0,0828). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,18 [0,60; 7,90]; p=0,2368). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physische Funktionen Schwellenwert $\geq 5,10$* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0004. In der Kategorie *>Median* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *$\leq$ Median* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,51 [0,11; 2,40]; p=0,3989).

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0139. In der Kategorie *nur Ileum* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,00 [0,77; 20,68]; p=0,0951). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,67 [0,09; 5,13]; p=0,7055). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0040. In der Kategorie *≤ 3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,33 [1,19; 72,99]; p=0,0285). In der Kategorie *> 3 mg/L* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,27 [0,06; 1,27]; p=0,0925). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *Orale 5-ASA Präparate* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0276. In der Kategorie *nicht erhalten* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,67 [0,45; 6,19]; p=0,4502).

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Tabelle 4-298: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PROMIS Fatigue Short Form 7a*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 8,07$					
PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert $\geq 8,07$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/29 (55,2%)	13/26 (50,0%)	1,25 [0,43; 3,68] p=0,6816	1,11 [0,68; 1,83] p=0,6795	5,50% [-20,50%; 31,60%] p=0,6781
PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert $\geq 8,07$, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0457					
>Median	11/16 (68,8%)	4/11 (36,4%)	3,85 [0,76; 19,47] p=0,1025	1,89 [0,81; 4,42] p=0,1413	32,40% [-4,00%; 68,80%] p=0,0811
$\leq$ Median	5/13 (38,5%)	9/15 (60,0%)	0,42 [0,09; 1,91] p=0,2643	0,64 [0,29; 1,43] p=0,2773	-21,50% [-57,80%; 14,70%] p=0,2442
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PROMIS Fatigue SF-7a: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 7a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-7a Schwellenwert $\geq 8,07$* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0457. In der Kategorie *>Median* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,85 [0,76; 19,47]; p=0,1025). In der Kategorie *$\leq$ Median* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,42 [0,09; 1,91]; p=0,2643). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

EQ-5D VASTabelle 4-299: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/29 (69,0%)	12/26 (46,2%)	2,61 [0,86; 7,89] p=0,0890	1,50 [0,93; 2,42] p=0,0993	23,00% [-2,50%; 48,50%] p=0,0772
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0208					
>Median	13/16 (81,3%)	3/11 (27,3%)	11,56 [1,86; 71,80] p=0,0059	2,98 [1,10; 8,04] p=0,0312	54,00% [21,40%; 86,50%] p=0,0011
$\leq$ Median	7/13 (53,8%)	9/15 (60,0%)	0,78 [0,17; 3,49] p=0,7473	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7446	-6,20% [-42,90%; 30,60%] p=0,7426
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline (Quartile), Interaktion: p=0,0489					
≤ 1 . Quartil	3/5 (60,0%)	5/7 (71,4%)	0,60 [0,05; 6,79] p=0,6918	0,84 [0,36; 1,98] p=0,6895	-11,40% [-65,90%; 43,00%] p=0,6807
>1. Quartil und ≤ 2 . Quartil	6/6 (100,0%)	4/8 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [1,00; 4,00] p=0,0499	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047
>2. Quartil und ≤ 3 . Quartil	5/10 (50,0%)	3/8 (37,5%)	1,67 [0,25; 11,07] p=0,6063	1,33 [0,45; 3,96] p=0,6044	12,50% [-33,20%; 58,20%] p=0,5916
>3. Quartil	6/8 (75,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [45,00%; 100,00%] p<0,0001
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0208. In der Kategorie *>Median* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=11,56 [1,86; 71,80]; p=0,0059). In der Kategorie *$\leq$ Median* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,78 [0,17; 3,49]; p=0,7473). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline (Quartile)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0489. In der Kategorie *$\leq 1.$ Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,60 [0,05; 6,79]; p=0,6918). In der Kategorie *>1. Quartil und $\leq 2.$ Quartil* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *>2. Quartil und $\leq 3.$ Quartil* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,67 [0,25; 11,07]; p=0,6063). In der Kategorie *>3. Quartil* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PGIC

Tabelle 4-300: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PGIC*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/29 (65,5%)	20/26 (76,9%)	0,57 [0,17; 1,90] p=0,3657	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3564	-11,20% [-34,60%; 12,30%] p=0,3504
PGIC MCID ≥ 2, Subgruppe: Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie, Interaktion: p=0,0394					
Bio naiv	17/25 (68,0%)	13/19 (68,4%)	0,98 [0,27; 3,53] p=0,9766	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9763	-0,40% [-28,20%; 27,30%] p=0,9763
Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)	2/4 (50,0%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PGIC: Patient Global Impressions Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *PGIC MCID ≥ 2* in der Analyse der Subgruppe *Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0394. In der Kategorie *Bio naiv* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,98 [0,27; 3,53]; p=0,9766). In der Kategorie *Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

PGIS

Tabelle 4-301: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PGIS*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PGIS MCID ≥ 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/29 (27,6%)	8/26 (30,8%)	0,87 [0,27; 2,78] p=0,8129	0,91 [0,40; 2,05] p=0,8119	-2,90% [-27,00%; 21,20%] p=0,8127
PGIS MCID ≥ 2, Subgruppe: Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0419					
nein	2/12 (16,7%)	4/7 (57,1%)	0,15 [0,02; 1,26] p=0,0747	0,29 [0,07; 1,21] p=0,0887	-40,50% [-82,80%; 1,80%] p=0,0607
ja	6/17 (35,3%)	4/19 (21,1%)	2,04 [0,46; 9,03] p=0,3477	1,68 [0,57; 4,95] p=0,3496	14,20% [-14,90%; 43,40%] p=0,3389
PGIS MCID ≥ 2, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0419					
nein	6/17 (35,3%)	4/19 (21,1%)	2,04 [0,46; 9,03] p=0,3477	1,68 [0,57; 4,95] p=0,3496	14,20% [-14,90%; 43,40%] p=0,3389
ja	2/12 (16,7%)	4/7 (57,1%)	0,15 [0,02; 1,26] p=0,0747	0,29 [0,07; 1,21] p=0,0887	-40,50% [-82,80%; 1,80%] p=0,0607
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; PGIS: Patient Global Impressions Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PGIS MCID ≥ 2* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0419. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,15 [0,02; 1,26]; p=0,0747). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,04 [0,46; 9,03]; p=0,3477). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PGIS MCID* ≥ 2 in der Analyse der Subgruppe Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0419. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,04 [0,46; 9,03]; p=0,3477). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,15 [0,02; 1,26]; p=0,0747). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Tabelle 4-302: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Bristol Stool Form Scale (BSFS)*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$					
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/29 (37,9%)	12/26 (46,2%)	0,70 [0,22; 2,20] p=0,5487	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5446	-7,60% [-32,20%; 17,00%] p=0,5428
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0094					
nur Ileum	1/7 (14,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801
nur Kolon	9/15 (60,0%)	5/14 (35,7%)	2,70 [0,60; 12,15] p=0,1988	1,68 [0,74; 3,80] p=0,2123	24,30% [-11,00%; 59,60%] p=0,1773
Ileum und Kolon	1/7 (14,3%)	7/9 (77,8%)	0,05 [0,00; 0,67] p=0,0147	0,18 [0,03; 1,17] p=0,0723	-63,50% [-100,00%; - 25,90%] p=0,0007
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$					
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/29 (41,4%)	14/26 (53,8%)	0,59 [0,19; 1,81] p=0,3609	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3541	-11,90% [-36,90%; 13,10%] p=0,3492

BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: $p=0,0193$					
nur Ileum	1/7 (14,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] $p=0,2801$
nur Kolon	9/15 (60,0%)	6/14 (42,9%)	2,00 [0,46; 8,78] $p=0,3643$	1,40 [0,67; 2,91] $p=0,3680$	17,10% [-18,70%; 53,00%] $p=0,3489$
Ileum und Kolon	2/7 (28,6%)	8/9 (88,9%)	0,05 [0,00; 0,71] $p=0,0167$	0,32 [0,10; 1,06] $p=0,0624$	-60,30% [-99,60%; - 21,10%] $p=0,0026$
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: BSFS: Bristol Stool Form Scale; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0094. In der Kategorie *nur Ileum* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,70 [0,60; 12,15]; $p=0,1988$). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,05 [0,00; 0,67]; $p=0,0147$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 zeigen sich für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0193. In der Kategorie *nur Ileum* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,00 [0,46; 8,78]; $p=0,3643$). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,05 [0,00; 0,71]; $p=0,0167$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)

Tabelle 4-303: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
AP-NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/29 (51,7%)	18/26 (69,2%)	0,48 [0,16; 1,45] p=0,1957	0,75 [0,48; 1,16] p=0,1910	-17,40% [-42,80%; 8,00%] p=0,1793
AP-NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0344					
nicht erhalten	11/23 (47,8%)	10/11 (90,9%)	0,09 [0,01; 0,84] p=0,0172	0,53 [0,33; 0,84] p=0,0069	-43,10% [-69,60%; -16,50%] p=0,0015
erhalten	4/6 (66,7%)	8/15 (53,3%)	1,75 [0,24; 12,64] p=0,5862	1,25 [0,60; 2,61] p=0,5533	13,30% [-32,10%; 58,70%] p=0,5648
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; PAS: Primäre Analysepopulation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *AP-NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0344. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,09 [0,01; 0,84]; p=0,0172). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [0,24; 12,64]; p=0,5862). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Gepoolt G2/G3**Endoskopische Remission**

Tabelle 4-304: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Endoskopische Remission*; GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Remission					
Endoskopische Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	41/140 (29,3%)	28/140 (20,0%)	1,63 [0,95; 2,80] p=0,0698	1,47 [0,96; 2,24] p=0,0765	9,40% [-0,90%; 19,70%] p=0,0727
Endoskopische Remission, Subgruppe: CDAI Score, Interaktion: p=0,0028					
≤300	30/82 (36,6%)	12/83 (14,5%)	3,41 [1,60; 7,29] p=0,0011	2,53 [1,40; 4,59] p=0,0023	22,10% [9,20%; 35,00%] p=0,0008
>300	11/58 (19,0%)	16/57 (28,1%)	0,60 [0,25; 1,44] p=0,2515	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2549	-9,10% [-24,50%; 6,30%] p=0,2472
Endoskopische Remission, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzsore von ≥ 2, Interaktion: p=0,0048					
nein	5/13 (38,5%)	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,50% [12,00%; 64,90%] p=0,0044
ja	36/127 (28,3%)	28/122 (23,0%)	1,33 [0,75; 2,35] p=0,3310	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3322	5,40% [-5,40%; 16,20%] p=0,3285
Endoskopische Remission, Subgruppe: Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie, Interaktion: p=0,0235					
Bio naiv	40/123 (32,5%)	24/125 (19,2%)	2,03 [1,13; 3,63] p=0,0168	1,69 [1,09; 2,63] p=0,0191	13,30% [2,50%; 24,10%] p=0,0154
Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)	1/17 (5,9%)	4/15 (26,7%)	0,17 [0,02; 1,75] p=0,1117	0,22 [0,03; 1,76] p=0,1541	-20,80% [-45,80%; 4,20%] p=0,1035

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Remission* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie ≤ 300 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,41 [1,60; 7,29]; p=0,0011). In der Kategorie > 300 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,60 [0,25; 1,44]; p=0,2515). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Remission* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0048. In der Kategorie *nein* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,33 [0,75; 2,35]; p=0,3310).

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Remission* in der Analyse der Subgruppe *Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0235. In der Kategorie *Bio naiv* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,03 [1,13; 3,63]; p=0,0168). In der Kategorie *Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,17 [0,02; 1,75]; p=0,1117). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Endoskopisches AnsprechenTabelle 4-305: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Endoskopisches Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	72/140 (51,4%)	60/140 (42,9%)	1,43 [0,90; 2,30] p=0,1302	1,21 [0,94; 1,55] p=0,1330	9,00% [-2,70%; 20,60%] p=0,1312
Endoskopisches Ansprechen, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominallem Schmerzscore von ≥ 2, Interaktion: p=0,0015					
nein	10/13 (76,9%)	3/18 (16,7%)	16,67 [2,79; 99,74] p=0,0010	4,62 [1,57; 13,52] p=0,0053	60,30% [31,60%; 88,90%] p<0,0001
ja	62/127 (48,8%)	57/122 (46,7%)	1,09 [0,66; 1,79] p=0,7410	1,04 [0,81; 1,35] p=0,7406	2,10% [-10,30%; 14,50%] p=0,7404
Endoskopisches Ansprechen, Subgruppe: Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie, Interaktion: p=0,0177					
Bio naiv	69/123 (56,1%)	53/125 (42,4%)	1,74 [1,05; 2,87] p=0,0313	1,32 [1,02; 1,71] p=0,0329	13,70% [1,40%; 26,00%] p=0,0294
Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)	3/17 (17,6%)	7/15 (46,7%)	0,24 [0,05; 1,22] p=0,0819	0,38 [0,12; 1,21] p=0,1006	-29,00% [-60,10%; 2,10%] p=0,0672
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominallem Schmerzscore von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=16,67 [2,79; 99,74]; p=0,0010). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,09 [0,66; 1,79]; p=0,7410). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0177. In der Kategorie *Bio naiv* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [1,05; 2,87]; p=0,0313). In der Kategorie *Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,24 [0,05; 1,22]; p=0,0819). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Endoskopische Heilung

Tabelle 4-306: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Endoskopische Heilung*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 Heilung, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/140 (35,0%)	32/140 (22,9%)	1,80 [1,06; 3,03] p=0,0264	1,52 [1,04; 2,23] p=0,0288	12,10% [1,50%; 22,70%] p=0,0255
Endoskopische Heilung, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0204					
weiblich	16/67 (23,9%)	16/62 (25,8%)	0,90 [0,41; 2,01] p=0,8010	0,93 [0,51; 1,69] p=0,8002	-1,90% [-16,90%; 13,00%] p=0,8004
männlich	33/73 (45,2%)	16/78 (20,5%)	3,20 [1,56; 6,55] p=0,0012	2,20 [1,33; 3,65] p=0,0021	24,70% [10,20%; 39,20%] p=0,0009
Endoskopische Heilung, Subgruppe: CDAI Score, Interaktion: p=0,0212					
≤300	32/82 (39,0%)	14/83 (16,9%)	3,15 [1,53; 6,52] p=0,0016	2,31 [1,34; 4,01] p=0,0027	22,20% [8,90%; 35,40%] p=0,0011
>300	17/58 (29,3%)	18/57 (31,6%)	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7924	0,93 [0,53; 1,61] p=0,7916	-2,30% [-19,10%; 14,50%] p=0,7915
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0204. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,90 [0,41; 2,01]; p=0,8010). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,20 [1,56; 6,55]; p=0,0012). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Heilung* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie ≤ 300 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [1,53; 6,52]; p=0,0016). In der Kategorie > 300 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,90 [0,41; 1,99]; p=0,7924). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PRO-2 Remission

Tabelle 4-307: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PRO-2 Remission*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
PRO-2 Remission					
PRO-2 Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	93/140 (66,4%)	93/140 (66,4%)	1,00 [0,61; 1,65] p=0,9831	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9830	0,10% [-11,00%; 11,20%] p=0,9831
PRO-2 Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0174					
weiblich	40/67 (59,7%)	46/62 (74,2%)	0,52 [0,24; 1,09] p=0,0823	0,81 [0,63; 1,03] p=0,0827	-14,50% [-30,50%; 1,50%] p=0,0762
männlich	53/73 (72,6%)	47/78 (60,3%)	1,75 [0,88; 3,47] p=0,1101	1,21 [0,96; 1,51] p=0,1103	12,30% [-2,60%; 27,30%] p=0,1048
PRO-2 Remission, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominallem Schmerzscore von ≥ 2, Interaktion: p=0,0479					
nein	10/13 (76,9%)	8/18 (44,4%)	4,17 [0,85; 20,44] p=0,0753	1,73 [0,95; 3,14] p=0,0713	32,50% [0,10%; 64,90%] p=0,0496
ja	83/127 (65,4%)	85/122 (69,7%)	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4681	0,94 [0,79; 1,11] p=0,4672	-4,30% [-15,90%; 7,30%] p=0,4664
PRO-2 Remission, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0341					
nicht erhalten	60/95 (63,2%)	71/100 (71,0%)	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2449	0,89 [0,73; 1,08] p=0,2471	-7,80% [-21,00%; 5,30%] p=0,2428
erhalten	33/45 (73,3%)	22/40 (55,0%)	2,25 [0,91; 5,58] p=0,0793	1,33 [0,96; 1,86] p=0,0886	18,30% [-1,80%; 38,40%] p=0,0740
PRO-2 Remission, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0164					
nicht erhalten	81/125 (64,8%)	88/127 (69,3%)	0,82 [0,48; 1,38] p=0,4491	0,94 [0,79; 1,11] p=0,4490	-4,50% [-16,10%; 7,10%] p=0,4478
erhalten	12/15 (80,0%)	5/13 (38,5%)	6,40 [1,18; 34,61] p=0,0275	2,08 [1,00; 4,33] p=0,0501	41,50% [8,20%; 74,80%] p=0,0145

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Abdomineller Schmerz Score ≤1					
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	102/140 (72,9%)	107/140 (76,4%)	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5209	0,96 [0,83; 1,10] p=0,5195	-3,30% [-13,50%; 6,80%] p=0,5201
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: Dauer des Morbus Crohn, Interaktion: p=0,0185					
≤5 Jahre	64/84 (76,2%)	66/87 (75,9%)	1,02 [0,50; 2,06] p=0,9600	1,00 [0,85; 1,19] p=0,9599	0,30% [-12,50%; 13,10%] p=0,9599
>5 Jahre bis ≤15 Jahre	32/45 (71,1%)	30/42 (71,4%)	0,98 [0,39; 2,49] p=0,9741	1,00 [0,76; 1,30] p=0,9739	-0,30% [-19,30%; 18,70%] p=0,9739
>15 Jahre	6/11 (54,5%)	11/11 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0276	-45,50% [-74,90%; -16,00%] p=0,0025
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: CDAI Score, Interaktion: p=0,0160					
≤300	65/82 (79,3%)	60/83 (72,3%)	1,47 [0,71; 3,01] p=0,2971	1,10 [0,92; 1,30] p=0,2969	7,00% [-6,00%; 20,00%] p=0,2937
>300	37/58 (63,8%)	47/57 (82,5%)	0,38 [0,16; 0,89] p=0,0248	0,77 [0,62; 0,97] p=0,0273	-18,70% [-34,50%; -2,80%] p=0,0208
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominalen Schmerzscore von ≥ 2, Interaktion: p=0,0157					
nein	12/13 (92,3%)	11/18 (61,1%)	7,64 [0,81; 72,41] p=0,0540	1,51 [1,01; 2,25] p=0,0436	31,20% [4,40%; 58,00%] p=0,0224
ja	90/127 (70,9%)	96/122 (78,7%)	0,66 [0,37; 1,17] p=0,1566	0,90 [0,78; 1,04] p=0,1564	-7,80% [-18,60%; 2,90%] p=0,1533
Abdomineller Schmerz Score ≤1, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0197					
nicht erhalten	65/95 (68,4%)	80/100 (80,0%)	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0649	0,85 [0,72; 1,01] p=0,0684	-11,60% [-23,80%; 0,60%] p=0,0628
erhalten	37/45 (82,2%)	27/40 (67,5%)	2,23 [0,81; 6,12] p=0,1184	1,22 [0,94; 1,57] p=0,1284	14,70% [-3,60%; 33,00%] p=0,1151
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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.					

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Abkürzungen: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,52 [0,24; 1,09]; p=0,0823). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [0,88; 3,47]; p=0,1101). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0479. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,17 [0,85; 20,44]; p=0,0753). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,82 [0,48; 1,40]; p=0,4681). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0341. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,70 [0,38; 1,28]; p=0,2449). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,25 [0,91; 5,58]; p=0,0793). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0164. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,82 [0,48; 1,38]; p=0,4491). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,40 [1,18; 34,61]; p=0,0275). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* in der Analyse der Subgruppe *Dauer des Morbus Crohn* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0185. In der Kategorie *≤ 5 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,02 [0,50; 2,06]; p=0,9600). In der Kategorie *> 5 Jahre bis ≤ 15 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,98 [0,39; 2,49]; p=0,9741). In der Kategorie *> 15 Jahre* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie *≤ 300* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,47 [0,71; 3,01]; p=0,2971). In der Kategorie *> 300* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,38 [0,16; 0,89]; p=0,0248). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Abdomineller Schmerz Score ≤ 1* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscores von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0157. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,64 [0,81; 72,41]; p=0,0540). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,66 [0,37; 1,17]; p=0,1566). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission

Tabelle 4-308: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt
Kortikosteroidfreie PRO-2 Remission; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission					
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	88/140 (62,9%)	91/140 (65,0%)	0,91 [0,56; 1,49] p=0,7145	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7122	-2,10% [-13,40%; 9,10%] p=0,7130
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0489					
weiblich	39/67 (58,2%)	45/62 (72,6%)	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0883	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0888	-14,40% [-30,60%; 1,80%] p=0,0823
männlich	49/73 (67,1%)	46/78 (59,0%)	1,42 [0,73; 2,76] p=0,3018	1,14 [0,89; 1,45] p=0,3005	8,10% [-7,20%; 23,50%] p=0,2978
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzsore von ≥ 2, Interaktion: p=0,0151					
nein	10/13 (76,9%)	7/18 (38,9%)	5,24 [1,06; 25,97] p=0,0389	1,98 [1,03; 3,79] p=0,0401	38,00% [5,90%; 70,20%] p=0,0203
ja	78/127 (61,4%)	84/122 (68,9%)	0,72 [0,43; 1,22] p=0,2196	0,89 [0,74; 1,07] p=0,2193	-7,40% [-19,20%; 4,40%] p=0,2168
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)					
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	88/140 (62,9%)	90/140 (64,3%)	0,94 [0,58; 1,54] p=0,8149	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8133	-1,40% [-12,60%; 9,90%] p=0,8138
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0378					
weiblich	39/67 (58,2%)	45/62 (72,6%)	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0883	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0888	-14,40% [-30,60%; 1,80%] p=0,0823
männlich	49/73 (67,1%)	45/78 (57,7%)	1,50 [0,77; 2,91] p=0,2338	1,16 [0,91; 1,49] p=0,2329	9,40% [-5,90%; 24,80%] p=0,2292

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage), Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscores von ≥ 2, Interaktion: $p=0,0172$					
nein	10/13 (76,9%)	7/18 (38,9%)	5,24 [1,06; 25,97] $p=0,0389$	1,98 [1,03; 3,79] $p=0,0401$	38,00% [5,90%; 70,20%] $p=0,0203$
ja	78/127 (61,4%)	83/122 (68,0%)	0,75 [0,44; 1,26] $p=0,2759$	0,90 [0,75; 1,08] $p=0,2754$	-6,60% [-18,50%; 5,20%] $p=0,2734$
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0489. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,53$ [0,25; 1,10]; $p=0,0883$). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=1,42$ [0,73; 2,76]; $p=0,3018$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscores von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0151. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=5,24$ [1,06; 25,97]; $p=0,0389$). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,72$ [0,43; 1,22]; $p=0,2196$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0378. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,53$ [0,25; 1,10]; $p=0,0883$).

In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,50 [0,77; 2,91]; p=0,2338). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90 Tage)* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0172. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,24 [1,06; 25,97]; p=0,0389). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,44; 1,26]; p=0,2759). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 7

Tabelle 4-309: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 7* ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/140 (55,7%)	81/140 (57,9%)	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7403	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7414	-1,90% [-13,40%; 9,50%] p=0,7408
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0324					
nicht erhalten	50/95 (52,6%)	63/100 (63,0%)	0,65 [0,37; 1,16] p=0,1437	0,83 [0,66; 1,06] p=0,1466	-10,40% [-24,20%; 3,40%] p=0,1408
erhalten	28/45 (62,2%)	18/40 (45,0%)	2,01 [0,85; 4,79] p=0,1139	1,38 [0,92; 2,09] p=0,1226	17,20% [-3,70%; 38,20%] p=0,1069
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0116					
nicht erhalten	67/125 (53,6%)	77/127 (60,6%)	0,75 [0,46; 1,24] p=0,2605	0,88 [0,71; 1,10] p=0,2613	-7,00% [-19,20%; 5,20%] p=0,2584
erhalten	11/15 (73,3%)	4/13 (30,8%)	6,19 [1,20; 31,97] p=0,0270	2,38 [1,00; 5,69] p=0,0506	42,60% [8,90%; 76,20%] p=0,0131

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Fatigue MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	71/140 (50,7%)	70/140 (50,0%)	1,03 [0,65; 1,65] p=0,8859	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8851	0,90% [-10,90%; 12,70%] p=0,8854
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7, Subgruppe: CRP-Wert (Grenzwert 3 mg/L), Interaktion: p=0,0121					
≤ 3 mg/L	24/46 (52,2%)	17/53 (32,1%)	2,31 [1,02; 5,23] p=0,0439	1,63 [1,01; 2,63] p=0,0468	20,10% [1,00%; 39,20%] p=0,0396
> 3 mg/L	47/94 (50,0%)	53/87 (60,9%)	0,64 [0,35; 1,16] p=0,1410	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1411	-10,90% [-25,30%; 3,50%] p=0,1371
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7, Subgruppe: CRP-Wert (Grenzwert 5 mg/L), Interaktion: p=0,0157					
≤ 5 mg/L	34/64 (53,1%)	27/71 (38,0%)	1,85 [0,93; 3,67] p=0,0795	1,40 [0,96; 2,03] p=0,0811	15,10% [-1,50%; 31,70%] p=0,0754
> 5 mg/L	37/76 (48,7%)	43/69 (62,3%)	0,57 [0,30; 1,11] p=0,1004	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1007	-13,60% [-29,70%; 2,40%] p=0,0955
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0074					
nicht erhalten	44/95 (46,3%)	56/100 (56,0%)	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1774	0,83 [0,63; 1,09] p=0,1800	-9,70% [-23,70%; 4,30%] p=0,1743
erhalten	27/45 (60,0%)	14/40 (35,0%)	2,79 [1,15; 6,73] p=0,0221	1,71 [1,05; 2,78] p=0,0294	25,00% [4,40%; 45,60%] p=0,0172
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0054					
nicht erhalten	59/125 (47,2%)	66/127 (52,0%)	0,83 [0,50; 1,35] p=0,4500	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4499	-4,80% [-17,10%; 7,60%] p=0,4485
erhalten	12/15 (80,0%)	4/13 (30,8%)	9,00 [1,60; 50,69] p=0,0099	2,60 [1,11; 6,11] p=0,0283	49,20% [17,00%; 81,50%] p=0,0028
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	50/140 (35,7%)	37/140 (26,4%)	1,56 [0,94; 2,60] p=0,0858	1,36 [0,95; 1,94] p=0,0887	9,50% [-1,30%; 20,30%] p=0,0851

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Schlafstörungen MCID ≥ 7, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0324					
≤ 1 . Quartil	10/33 (30,3%)	14/28 (50,0%)	0,43 [0,15; 1,24] p=0,1196	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1230	-19,70% [-44,00%; 4,60%] p=0,1116
>1. Quartil und ≤ 2 . Quartil	12/40 (30,0%)	7/35 (20,0%)	1,71 [0,59; 4,99] p=0,3238	1,50 [0,66; 3,39] p=0,3291	10,00% [-9,40%; 29,40%] p=0,3129
>2. Quartil und ≤ 3 . Quartil	17/36 (47,2%)	7/36 (19,4%)	3,71 [1,29; 10,63] p=0,0130	2,43 [1,15; 5,14] p=0,0203	27,80% [7,00%; 48,60%] p=0,0089
>3. Quartil	11/31 (35,5%)	9/41 (22,0%)	1,96 [0,69; 5,55] p=0,2075	1,62 [0,77; 3,41] p=0,2078	13,50% [-7,50%; 34,60%] p=0,2082
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0033					
nein	11/25 (44,0%)	2/30 (6,7%)	11,00 [2,14; 56,57] p=0,0013	6,60 [1,61; 27,04] p=0,0087	37,30% [15,90%; 58,70%] p=0,0006
ja	39/115 (33,9%)	35/110 (31,8%)	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7387	1,07 [0,73; 1,55] p=0,7383	2,10% [-10,20%; 14,40%] p=0,7380
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0258					
nein	30/86 (34,9%)	19/101 (18,8%)	2,31 [1,19; 4,51] p=0,0130	1,85 [1,13; 3,05] p=0,0150	16,10% [3,40%; 28,70%] p=0,0126
ja	20/54 (37,0%)	18/39 (46,2%)	0,69 [0,30; 1,59] p=0,3801	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3745	-9,10% [-29,40%; 11,10%] p=0,3779
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	68/140 (48,6%)	55/140 (39,3%)	1,47 [0,92; 2,37] p=0,1081	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1117	9,50% [-2,10%; 21,00%] p=0,1088

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Physische Funktionen MCID ≥ 7, Subgruppe: CDAI Score, Interaktion: $p=0,0269$					
≤ 300	40/82 (48,8%)	24/83 (28,9%)	2,34 [1,23; 4,45] $p=0,0090$	1,69 [1,13; 2,53] $p=0,0111$	19,90% [5,30%; 34,40%] $p=0,0075$
> 300	28/58 (48,3%)	31/57 (54,4%)	0,78 [0,38; 1,63] $p=0,5140$	0,89 [0,62; 1,27] $p=0,5130$	-6,10% [-24,30%; 12,10%] $p=0,5114$
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: $p=0,0137$					
nicht erhalten	58/125 (46,4%)	53/127 (41,7%)	1,21 [0,73; 1,99] $p=0,4564$	1,11 [0,84; 1,47] $p=0,4561$	4,70% [-7,60%; 16,90%] $p=0,4550$
erhalten	10/15 (66,7%)	2/13 (15,4%)	11,00 [1,73; 69,96] $p=0,0072$	4,33 [1,15; 16,29] $p=0,0300$	51,30% [20,40%; 82,20%] $p=0,0011$
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CRP: c-reaktives Protein; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference) MTX: Methotrexat; 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 Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0324. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,65$ [0,37; 1,16]; $p=0,1437$). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=2,01$ [0,85; 4,79]; $p=0,1139$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0116. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,75$ [0,46; 1,24]; $p=0,2605$).

In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,19 [1,20; 31,97]; p=0,0270). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID* ≥ 7 in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Grenzwert 3 mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0121. In der Kategorie ≤ 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,31 [1,02; 5,23]; p=0,0439). In der Kategorie > 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,64 [0,35; 1,16]; p=0,1410). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID* ≥ 7 in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Grenzwert 5 mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0157. In der Kategorie ≤ 5 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,85 [0,93; 3,67]; p=0,0795). In der Kategorie > 5 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,57 [0,30; 1,11]; p=0,1004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID* ≥ 7 in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0074. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,68 [0,39; 1,19]; p=0,1774). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,79 [1,15; 6,73]; p=0,0221). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID* ≥ 7 in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,83 [0,50; 1,35]; p=0,4500). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,00 [1,60; 50,69]; p=0,0099). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID* ≥ 7 in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0324. In der Kategorie ≤ 1 . Quartil zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,43 [0,15; 1,24]; p=0,1196).

In der Kategorie $>1. \text{ Quartil und } \leq 2. \text{ Quartil}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,71 [0,59; 4,99]; p=0,3238). In der Kategorie $>2. \text{ Quartil und } \leq 3. \text{ Quartil}$ zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,71 [1,29; 10,63]; p=0,0130). In der Kategorie $>3. \text{ Quartil}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,96 [0,69; 5,55]; p=0,2075). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7* 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 0,0033. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=11,00 [2,14; 56,57]; p=0,0013). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,10 [0,63; 1,92]; p=0,7387). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0258. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,31 [1,19; 4,51]; p=0,0130). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,69 [0,30; 1,59]; p=0,3801). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0269. In der Kategorie ≤ 300 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,34 [1,23; 4,45]; p=0,0090). In der Kategorie >300 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,78 [0,38; 1,63]; p=0,5140). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0137. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,21 [0,73; 1,99]; p=0,4564). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=11,00 [1,73; 69,96]; p=0,0072). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 9

Tabelle 4-310: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt
PROMIS-29 Symptomskalen MCID ≥ 9 ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	68/140 (48,6%)	72/140 (51,4%)	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6500	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6476	-2,70% [-14,30%; 8,90%] p=0,6474
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0429					
nicht erhalten	43/95 (45,3%)	56/100 (56,0%)	0,65 [0,37; 1,14] p=0,1349	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1379	-10,70% [-24,70%; 3,20%] p=0,1316
erhalten	25/45 (55,6%)	16/40 (40,0%)	1,88 [0,79; 4,45] p=0,1544	1,39 [0,88; 2,20] p=0,1623	15,60% [-5,50%; 36,60%] p=0,1467
PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0296					
nicht erhalten	58/125 (46,4%)	68/127 (53,5%)	0,75 [0,46; 1,23] p=0,2578	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2587	-7,10% [-19,50%; 5,20%] p=0,2556
erhalten	10/15 (66,7%)	4/13 (30,8%)	4,50 [0,91; 22,15] p=0,0628	2,17 [0,89; 5,28] p=0,0888	35,90% [1,30%; 70,50%] p=0,0421
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	63/140 (45,0%)	58/140 (41,4%)	1,17 [0,73; 1,88] p=0,5242	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5208	3,80% [-7,80%; 15,40%] p=0,5210
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9, Subgruppe: CRP-Wert (Grenzwert 3 mg/L), Interaktion: p=0,0090					
≤ 3 mg/L	22/46 (47,8%)	13/53 (24,5%)	2,82 [1,20; 6,61] p=0,0161	1,95 [1,11; 3,42] p=0,0195	23,30% [4,80%; 41,80%] p=0,0136
> 3 mg/L	41/94 (43,6%)	45/87 (51,7%)	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2765	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2759	-8,10% [-22,60%; 6,40%] p=0,2737

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Fatigue MCID ≥ 9, Subgruppe: CRP-Wert (Grenzwert 5 mg/L), Interaktion: p=0,0045					
≤ 5 mg/L	31/64 (48,4%)	20/71 (28,2%)	2,40 [1,18; 4,88] p=0,0157	1,72 [1,10; 2,69] p=0,0180	20,30% [4,20%; 36,40%] p=0,0136
>5 mg/L	32/76 (42,1%)	38/69 (55,1%)	0,59 [0,31; 1,15] p=0,1199	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1206	-13,00% [-29,10%; 3,20%] p=0,1156
PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0060					
nicht erhalten	38/95 (40,0%)	47/100 (47,0%)	0,75 [0,43; 1,33] p=0,3257	0,85 [0,62; 1,18] p=0,3270	-7,00% [-20,90%; 6,90%] p=0,3230
erhalten	25/45 (55,6%)	11/40 (27,5%)	3,29 [1,33; 8,18] p=0,0094	2,02 [1,15; 3,56] p=0,0151	28,10% [8,00%; 48,10%] p=0,0061
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	41/140 (29,3%)	30/140 (21,4%)	1,55 [0,90; 2,70] p=0,1181	1,38 [0,92; 2,06] p=0,1179	8,10% [-1,90%; 18,10%] p=0,1140
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0481					
nicht erhalten	21/45 (46,7%)	11/50 (22,0%)	3,10 [1,27; 7,55] p=0,0115	2,12 [1,16; 3,90] p=0,0154	24,70% [6,10%; 43,20%] p=0,0092
erhalten	20/95 (21,1%)	19/90 (21,1%)	1,00 [0,49; 2,02] p=0,9922	1,00 [0,57; 1,74] p=0,9922	-0,10% [-11,80%; 11,70%] p=0,9922
PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9, Subgruppe: Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder intravenösen Kortikosteroiden, Interaktion: p=0,0028					
nein	11/25 (44,0%)	2/30 (6,7%)	11,00 [2,14; 56,57] p=0,0013	6,60 [1,61; 27,04] p=0,0087	37,30% [15,90%; 58,70%] p=0,0006
ja	30/115 (26,1%)	28/110 (25,5%)	1,03 [0,57; 1,88] p=0,9139	1,02 [0,66; 1,60] p=0,9137	0,60% [-10,80%; 12,10%] p=0,9137
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	50/140 (35,7%)	39/140 (27,9%)	1,45 [0,87; 2,41] p=0,1513	1,28 [0,91; 1,81] p=0,1523	8,00% [-2,90%; 18,80%] p=0,1499

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Physische Funktionen MCID ≥ 9, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0291					
Asien	5/20 (25,0%)	5/12 (41,7%)	0,47 [0,10; 2,16] p=0,3324	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3226	-16,70% [-50,40%; 17,10%] p=0,3329
Osteuropa	41/99 (41,4%)	26/101 (25,7%)	2,04 [1,12; 3,71] p=0,0192	1,61 [1,07; 2,41] p=0,0216	15,70% [2,80%; 28,60%] p=0,0174
Nord Amerika	1/11 (9,1%)	4/8 (50,0%)	0,10 [0,01; 1,19] p=0,0517	0,18 [0,03; 1,33] p=0,0937	-40,90% [-79,50%; - 2,30%] p=0,0377
Rest der Welt	3/10 (30,0%)	4/19 (21,1%)	1,61 [0,28; 9,20] p=0,5990	1,43 [0,39; 5,16] p=0,5894	8,90% [-24,90%; 42,80%] p=0,6039
PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0061					
nicht erhalten	41/125 (32,8%)	38/127 (29,9%)	1,14 [0,67; 1,95] p=0,6230	1,10 [0,76; 1,58] p=0,6226	2,90% [-8,60%; 14,30%] p=0,6222
erhalten	9/15 (60,0%)	1/13 (7,7%)	18,00 [1,83; 177,15] p=0,0047	7,80 [1,14; 53,62] p=0,0368	52,30% [23,60%; 81,00%] p=0,0004
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CRP: c-reaktives Protein; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference) MTX: Methotrexat; 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 Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0429. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,65 [0,37; 1,14]; p=0,1349). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,88 [0,79; 4,45]; p=0,1544). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzbeeinträchtigung MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0296. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,46; 1,23]; p=0,2578). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,50 [0,91; 22,15]; p=0,0628). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Grenzwert 3 mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0090. In der Kategorie ≤ 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,82 [1,20; 6,61]; p=0,0161). In der Kategorie > 3 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,72 [0,40; 1,30]; p=0,2765). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert (Grenzwert 5 mg/L)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0045. In der Kategorie ≤ 5 mg/L zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,40 [1,18; 4,88]; p=0,0157). In der Kategorie > 5 mg/L zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,59 [0,31; 1,15]; p=0,1199). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fatigue MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0060. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,43; 1,33]; p=0,3257). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,29 [1,33; 8,18]; p=0,0094). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0481. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,10 [1,27; 7,55]; p=0,0115). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,00 [0,49; 2,02]; p=0,9922). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schlafstörungen MCID ≥ 9* 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 0,0028. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=11,00 [2,14; 56,57]; p=0,0013). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,03 [0,57; 1,88]; p=0,9139). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0291. In der Kategorie *Asien* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,47 [0,10; 2,16]; p=0,3324). In der Kategorie *Osteuropa* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,04 [1,12; 3,71]; p=0,0192). In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,10 [0,01; 1,19]; p=0,0517). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,61 [0,28; 9,20]; p=0,5990). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physische Funktionen MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0061. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,14 [0,67; 1,95]; p=0,6230). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=18,00 [1,83; 177,15]; p=0,0047). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3 Tabelle 4-311: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt*PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	75/140 (53,6%)	82/140 (58,6%)	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3816	0,91 [0,75; 1,12] p=0,3793	-5,00% [-16,30%; 6,20%] p=0,3797
PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Dauer des Morbus Crohn, Interaktion: p=0,0420					
≤ 5 Jahre	47/84 (56,0%)	50/87 (57,5%)	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8416	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8412	-1,50% [-16,40%; 13,30%] p=0,8411
>5 Jahre bis ≤ 15 Jahre	25/45 (55,6%)	23/42 (54,8%)	1,03 [0,44; 2,40] p=0,9410	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9407	0,80% [-20,10%; 21,70%] p=0,9407
>15 Jahre	3/11 (27,3%)	9/11 (81,8%)	0,08 [0,01; 0,63] p=0,0121	0,33 [0,12; 0,91] p=0,0320	-54,50% [-89,40%; - 19,70%] p=0,0021
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerische Rating Skala; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Schmerzintensität NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *Dauer des Morbus Crohn* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0420. In der Kategorie ≤ 5 Jahre zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,94 [0,51; 1,72]; p=0,8416). In der Kategorie >5 Jahre bis ≤ 15 Jahre zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,03 [0,44; 2,40]; p=0,9410). In der Kategorie >15 Jahre zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,01; 0,63]; p=0,0121). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS Fatigue Short Form 7a

Tabelle 4-312: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PROMIS Fatigue Short Form 7a*; Studien GALAXI 2/GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	63/140 (45,0%)	61/140 (43,6%)	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7916	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7903	1,60% [-10,00%; 13,20%] p=0,7899
PROMIS Fatigue SF-7a MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0059					
nicht erhalten	51/125 (40,8%)	57/127 (44,9%)	0,85 [0,51; 1,40] p=0,5135	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5133	-4,10% [-16,30%; 8,10%] p=0,5123
erhalten	12/15 (80,0%)	4/13 (30,8%)	9,00 [1,60; 50,69] p=0,0099	2,60 [1,11; 6,11] p=0,0283	49,20% [17,00%; 81,50%] p=0,0028
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MTX: Methotrexat; 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 Fatigue Short Form 7a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-7a MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0059. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,85 [0,51; 1,40]; p=0,5135). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,00 [1,60; 50,69]; p=0,0099). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS Fatigue Short Form 5a

Tabelle 4-313: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PROMIS Fatigue Short Form 5a*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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-5a MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	70/140 (50,0%)	70/140 (50,0%)	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9710	1,00 [0,80; 1,27] p=0,9708	0,20% [-11,40%; 11,90%] p=0,9708
PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung, Interaktion: p=0,0332					
nur Ileum	12/33 (36,4%)	14/29 (48,3%)	0,61 [0,22; 1,69] p=0,3468	0,75 [0,42; 1,36] p=0,3448	-11,90% [-36,40%; 12,60%] p=0,3406
nur Kolon	36/61 (59,0%)	21/53 (39,6%)	2,19 [1,04; 4,65] p=0,0397	1,49 [1,01; 2,21] p=0,0467	19,40% [1,30%; 37,40%] p=0,0352
Ileum und Kolon	22/46 (47,8%)	35/58 (60,3%)	0,60 [0,28; 1,32] p=0,2048	0,79 [0,55; 1,14] p=0,2142	-12,50% [-31,70%; 6,60%] p=0,2002
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference) n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS Fatigue SF-5a: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Short Form 5a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS Fatigue SF-5a MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0332. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,61 [0,22; 1,69]; p=0,3468). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,04; 4,65]; p=0,0397). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,60 [0,28; 1,32]; p=0,2048). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

EQ-5D VASTabelle 4-314: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/140 (55,7%)	81/140 (57,9%)	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7591	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7583	-1,80% [-13,40%; 9,80%] p=0,7585
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0084					
nicht erhalten	46/95 (48,4%)	61/100 (61,0%)	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0784	0,79 [0,61; 1,03] p=0,0818	-12,60% [-26,40%; 1,30%] p=0,0755
erhalten	32/45 (71,1%)	20/40 (50,0%)	2,46 [1,01; 6,02] p=0,0475	1,42 [0,99; 2,04] p=0,0562	21,10% [0,70%; 41,50%] p=0,0424
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0360					
nicht erhalten	66/125 (52,8%)	75/127 (59,1%)	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3182	0,89 [0,72; 1,11] p=0,3188	-6,30% [-18,50%; 6,00%] p=0,3164
erhalten	12/15 (80,0%)	6/13 (46,2%)	4,67 [0,88; 24,80] p=0,0672	1,73 [0,92; 3,29] p=0,0918	33,80% [0,00%; 67,70%] p=0,0499
EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0360					
nicht erhalten	19/45 (42,2%)	31/50 (62,0%)	0,45 [0,20; 1,02] p=0,0552	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0629	-19,80% [-39,50%; 0,00%] p=0,0494
erhalten	59/95 (62,1%)	50/90 (55,6%)	1,31 [0,73; 2,36] p=0,3667	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3678	6,50% [-7,60%; 20,70%] p=0,3647
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0084. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,60 [0,34; 1,06]; p=0,0784). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,46 [1,01; 6,02]; p=0,0475). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,78 [0,47; 1,28]; p=0,3182). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,67 [0,88; 24,80]; p=0,0672). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0360. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,45 [0,20; 1,02]; p=0,0552). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,31 [0,73; 2,36]; p=0,3667). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PGICTabelle 4-315: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *PGIC*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	106/140 (75,7%)	100/140 (71,4%)	1,25 [0,74; 2,14] p=0,4067	1,06 [0,92; 1,22] p=0,4031	4,40% [-5,90%; 14,70%] p=0,4026
PGIC MCID ≥ 2, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung, Interaktion: p=0,0486					
nur Ileum	25/33 (75,8%)	13/29 (44,8%)	3,85 [1,30; 11,34] p=0,0133	1,69 [1,08; 2,64] p=0,0216	30,90% [7,70%; 54,20%] p=0,0092
nur Kolon	48/61 (78,7%)	42/53 (79,2%)	0,97 [0,39; 2,39] p=0,9423	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9420	-0,60% [-15,60%; 14,40%] p=0,9420
Ileum und Kolon	33/46 (71,7%)	45/58 (77,6%)	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4961	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5008	-5,80% [-22,70%; 11,00%] p=0,4968
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impressions Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PGIC MCID ≥ 2* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0486. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=3,85$ [1,30; 11,34]; $p=0,0133$). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,97$ [0,39; 2,39]; $p=0,9423$). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,73$ [0,30; 1,79]; $p=0,4961$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Tabelle 4-316: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Bristol Stool Form Scale (BSFS)*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$					
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	57/140 (40,7%)	54/140 (38,6%)	1,10 [0,68; 1,78] p=0,7047	1,06 [0,79; 1,41] p=0,7066	2,20% [-9,10%; 13,50%] p=0,7066
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung, Interaktion: p=0,0411					
nur Ileum	11/33 (33,3%)	5/29 (17,2%)	2,40 [0,72; 8,01] p=0,1518	1,93 [0,76; 4,91] p=0,1656	16,10% [-5,10%; 37,30%] p=0,1361
nur Kolon	33/61 (54,1%)	23/53 (43,4%)	1,54 [0,73; 3,22] p=0,2564	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2614	10,70% [-7,60%; 29,00%] p=0,2514
Ileum und Kolon	13/46 (28,3%)	26/58 (44,8%)	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0845	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0951	-16,60% [-34,80%; 1,70%] p=0,0752
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$					
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	61/140 (43,6%)	58/140 (41,4%)	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7505	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7493	1,90% [-9,60%; 13,30%] p=0,7497
BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung, Interaktion: p=0,0351					
nur Ileum	14/33 (42,4%)	6/29 (20,7%)	2,83 [0,91; 8,77] p=0,0700	2,05 [0,91; 4,64] p=0,0845	21,70% [-0,70%; 44,10%] p=0,0572
nur Kolon	33/61 (54,1%)	25/53 (47,2%)	1,32 [0,63; 2,76] p=0,4625	1,15 [0,80; 1,66] p=0,4641	6,90% [-11,40%; 25,30%] p=0,4595
Ileum und Kolon	14/46 (30,4%)	27/58 (46,6%)	0,50 [0,22; 1,13] p=0,0964	0,65 [0,39; 1,10] p=0,1069	-16,10% [-34,60%; 2,40%] p=0,0874

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: BSFS: Bristol Stool Form Scale; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 2,83$* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0411. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,40 [0,72; 8,01]; p=0,1518). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,54 [0,73; 3,22]; p=0,2564). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,48 [0,21; 1,11]; p=0,0845). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *BSFS - Durchschnittliche tägliche Anzahl von BSFS Typ 5, 6 oder 7 Stuhlgängen MCID $\geq 3,09$* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Laborbewertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0351. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,83 [0,91; 8,77]; p=0,0700). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,32 [0,63; 2,76]; p=0,4625). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,50 [0,22; 1,13]; p=0,0964). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)

Tabelle 4-317: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Abdominal Pain Numerical Rating Scale (AP-NRS)*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
AP-NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/140 (55,7%)	78/140 (55,7%)	0,99 [0,61; 1,59] p=0,9580	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9575	-0,30% [-11,80%; 11,20%] p=0,9577
AP-NRS MCID ≥ 3, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0043					
nicht erhalten	67/125 (53,6%)	75/127 (59,1%)	0,80 [0,49; 1,32] p=0,3836	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3838	-5,50% [-17,70%; 6,80%] p=0,3820
erhalten	11/15 (73,3%)	3/13 (23,1%)	9,17 [1,63; 51,43] p=0,0092	3,18 [1,13; 8,98] p=0,0291	50,30% [18,20%; 82,30%] p=0,0021
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AP: Abdomineller Schmerz (Abdominal Pain); AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

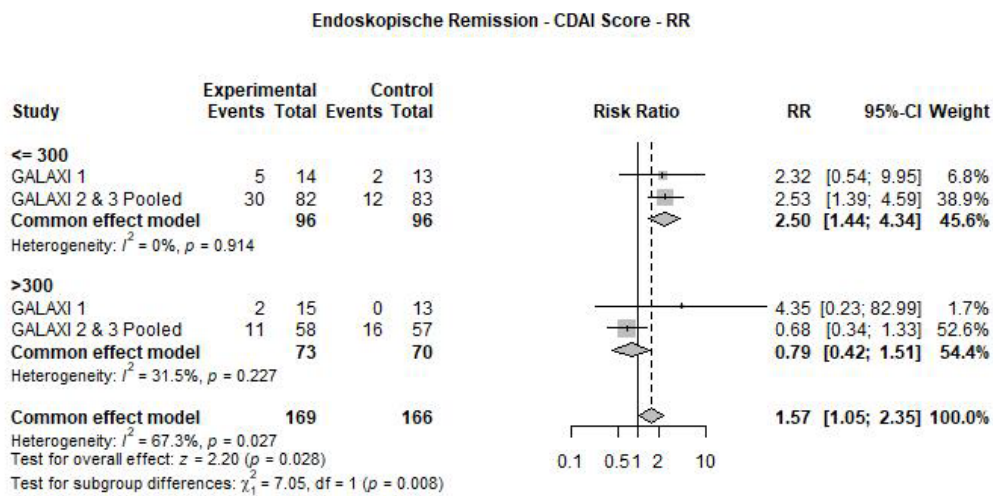
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *AP-NRS MCID ≥ 3* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0043. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,80 [0,49; 1,32]; p=0,3836). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,17 [1,63; 51,43]; p=0,0092). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

FistelfreiheitTabelle 4-318: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Fistelfreiheit*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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
Fistelfreiheit, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	112/140 (80,0%)	120/140 (85,7%)	0,67 [0,36; 1,25] p=0,2025	0,93 [0,84; 1,04] p=0,2031	-5,80% [-14,70%; 3,10%] p=0,2010
Fistelfreiheit, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0350					
nicht erhalten	101/125 (80,8%)	107/127 (84,3%)	0,79 [0,41; 1,51] p=0,4714	0,96 [0,86; 1,07] p=0,4713	-3,50% [-12,80%; 5,90%] p=0,4703
erhalten	11/15 (73,3%)	13/13 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0464	-26,70% [-49,00%; -4,30%] p=0,0195
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Fistelfreiheit* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0350. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,79 [0,41; 1,51]; p=0,4714). In der Kategorie *erhalten* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden.

Meta-Analyse



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für den Endpunkt *Endoskopische Remission - Subgruppe CDAI Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zu Woche 48 der Meta-Analyse zeigen sich für den Endpunkt *Endoskopische Remission* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,027. In der Kategorie ≤ 300 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,50 [1,44; 4,34]; $p=0,001$). In der Kategorie >300 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,79 [0,42; 1,51]; $p=0,481$). Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-161 dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

GALAXI 1

IBDQ

Tabelle 4-319: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *IBDQ*; Studie GALAXI 1, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/29 (75,9%)	19/26 (73,1%)	1,17 [0,34; 3,94] p=0,8086	1,04 [0,76; 1,42] p=0,8059	2,90% [-20,10%; 25,90%] p=0,122
IBDQ – Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0146					
nicht erhalten	8/9 (88,9%)	1/4 (25,0%)	24,00 [1,11; 518,58] p=0,0269	3,56 [0,64; 19,72] p=0,1467	63,90% [16,70%; 100,00%] p=0,0079
erhalten	14/20 (70,0%)	18/22 (81,8%)	0,52 [0,12; 2,20] p=0,3749	0,86 [0,60; 1,21] p=0,3796	-11,80% [-37,60%; 13,90%] p=0,3684
a: Analyse-Population: PAS in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MXT: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Population As Specified; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0146. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=24,00$ [1,11; 518,58]; $p=0,0269$). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,52$ [0,12; 2,20]; $p=0,3749$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen LebensqualitätTabelle 4-320: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt*PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Studie GALAXI 1, Woche 48*

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 5,76$					
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert $\geq 5,76$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/29 (51,7%)	7/26 (26,9%)	3,80 [1,04; 13,85] p=0,0407	1,96 [1,00; 3,84] p=0,0512	25,50% [2,80%; 48,10%] p=0,0278
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert $\geq 5,76$, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0458					
>Median	11/16 (68,8%)	2/11 (18,2%)	9,90 [1,54; 63,69] p=0,0112	3,78 [1,03; 13,82] p=0,0443	50,60% [18,40%; 82,70%] p=0,0021
$\leq$ Median	4/13 (30,8%)	5/15 (33,3%)	0,89 [0,18; 4,38] p=0,8869	0,92 [0,31; 2,73] p=0,8850	-2,60% [-37,20%; 32,10%] p=0,8846
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert $\geq 5,76$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: p=0,0363					
nur Ileum	1/7 (14,3%)	1/3 (33,3%)	0,33 [0,01; 8,18] p=0,5127	0,43 [0,04; 4,82] p=0,4925	-19,00% [-78,40%; 40,30%] p=0,5290
nur Kolon	11/15 (73,3%)	2/14 (14,3%)	16,50 [2,51; 108,59] p=0,0017	5,13 [1,37; 19,20] p=0,0151	59,00% [30,10%; 88,00%] p<0,0001
Ileum und Kolon	3/7 (42,9%)	4/9 (44,4%)	0,94 [0,13; 6,88] p=0,9510	0,96 [0,31; 2,97] p=0,9495	-1,60% [-50,60%; 47,40%] p=0,9493
PROMIS-29 - Depressivität Schwellenwert $\geq 5,76$, Subgruppe: CRP-Wert, Interaktion: p=0,0271					
≤ 3 mg/L	8/11 (72,7%)	1/9 (11,1%)	21,33 [1,81; 251,26] p=0,0072	6,54 [1,00; 43,02] p=0,0505	61,60% [28,20%; 95,00%] p=0,0003
>3 mg/L	7/18 (38,9%)	6/17 (35,3%)	1,17 [0,29; 4,61] p=0,8284	1,10 [0,46; 2,62] p=0,8262	3,60% [-28,40%; 35,60%] p=0,8257
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$					
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/29 (58,6%)	8/26 (30,8%)	3,23 [1,05; 9,91] p=0,0357	1,92 [1,00; 3,67] p=0,0497	28,20% [3,00%; 53,40%] p=0,0282

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 6,20$, Subgruppe: CRP-Wert, Interaktion: $p=0,0094$					
≤ 3 mg/L	9/11 (81,8%)	1/9 (11,1%)	36,00 [2,72; 476,28] $p=0,0022$	7,36 [1,14; 47,72] $p=0,0363$	70,70% [40,00%; 100,00%] $p<0,0001$
> 3 mg/L	8/18 (44,4%)	7/17 (41,2%)	1,14 [0,30; 4,37] $p=0,8474$	1,08 [0,50; 2,33] $p=0,8454$	3,30% [-29,50%; 36,00%] $p=0,8451$
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: $p=0,0011$					
nicht erhalten	12/23 (52,2%)	7/11 (63,6%)	0,62 [0,14; 2,73] $p=0,5350$	0,82 [0,45; 1,49] $p=0,5122$	-11,50% [-46,50%; 23,50%] $p=0,5209$
erhalten	5/6 (83,3%)	1/15 (6,7%)	70,00 [3,65; 1342,70] $p=0,0006$	12,50 [1,82; 85,86] $p=0,0102$	76,70% [44,30%; 100,00%] $p<0,0001$
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$					
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/29 (55,2%)	13/26 (50,0%)	1,26 [0,43; 3,73] $p=0,6691$	1,11 [0,68; 1,82] $p=0,6706$	5,60% [-20,30%; 31,60%] $p=0,6694$
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$, Subgruppe: Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung, Interaktion: $p=0,0100$					
nur Ileum	1/7 (14,3%)	2/3 (66,7%)	0,08 [0,00; 2,05] $p=0,1161$	0,21 [0,03; 1,56] $p=0,1279$	-52,40% [-100,00%; 6,90%] $p=0,0311$
nur Kolon	12/15 (80,0%)	5/14 (35,7%)	7,20 [1,35; 38,33] $p=0,0174$	2,24 [1,06; 4,73] $p=0,0343$	44,30% [12,00%; 76,50%] $p=0,0071$
Ileum und Kolon	3/7 (42,9%)	6/9 (66,7%)	0,38 [0,05; 2,88] $p=0,3565$	0,64 [0,24; 1,70] $p=0,3730$	-23,80% [-71,70%; 24,10%] $p=0,3297$

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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: PAS in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; CRP: c-reaktives Protein; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mg: Milligramm; MXT: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PAS: Population As Specified; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität* Schwellenwert $\geq 5,76$ in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0458. In der Kategorie $> \text{Median}$ zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,90 [1,54; 63,69]; p=0,0112). In der Kategorie $\leq \text{Median}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,89 [0,18; 4,38]; p=0,8869). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität* Schwellenwert $\geq 5,76$ in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,33 [0,01; 8,18]; p=0,5127). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=16,50 [2,51; 108,59]; p=0,0017). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,94 [0,13; 6,88]; p=0,9510). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität* Schwellenwert $\geq 5,76$ in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0271. In der Kategorie $\leq 3 \text{ mg/L}$ zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=21,33 [1,81; 251,26]; p=0,0072). In der Kategorie $> 3 \text{ mg/L}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,17 [0,29; 4,61]; p=0,8284). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$* in der Analyse der Subgruppe *CRP-Wert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0094. In der Kategorie $\leq 3 \text{ mg/L}$ zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=36,00 [2,72; 476,28]; p=0,0022). In der Kategorie $> 3 \text{ mg/L}$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,14 [0,30; 4,37]; p=0,8474). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst Schwellenwert $\geq 6,20$* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,62 [0,14; 2,73]; p=0,5350). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=70,00 [3,65; 1342,70]; p=0,0006). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der Studie GALAXI 1 ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten Schwellenwert $\geq 5,51$* in der Analyse der Subgruppe *Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf zentraler Auswertung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0100. In der Kategorie *nur Ileum* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,00; 2,05]; p=0,1161). In der Kategorie *nur Kolon* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,20 [1,35; 38,33]; p=0,0174). In der Kategorie *Ileum und Kolon* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,38 [0,05; 2,88]; p=0,3565). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Gepoolt G2/G3**IBDQ**

Tabelle 4-321: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *IBDQ*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 28,8$					
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	92/140 (65,7%)	87/140 (62,1%)	1,18 [0,72; 1,94] p=0,5081	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5031	3,80% [-7,30%; 14,90%] p=0,5029
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0118					
nicht erhalten	59/95 (62,1%)	68/100 (68,0%)	0,77 [0,43; 1,39] p=0,3892	0,91 [0,74; 1,12] p=0,3900	-5,90% [-19,30%; 7,50%] p=0,3875
erhalten	33/45 (73,3%)	19/40 (47,5%)	3,04 [1,23; 7,52] p=0,0153	1,54 [1,07; 2,24] p=0,0216	25,80% [5,70%; 46,00%] p=0,0120
IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0243					
nicht erhalten	79/125 (63,2%)	81/127 (63,8%)	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9240	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9239	-0,60% [-12,50%; 11,30%] p=0,9239
erhalten	13/15 (86,7%)	6/13 (46,2%)	7,58 [1,20; 48,00] p=0,0246	1,88 [1,01; 3,49] p=0,0463	40,50% [8,40%; 72,60%] p=0,0134
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9					
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	95/140 (67,9%)	96/140 (68,6%)	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9289	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9282	-0,50% [-11,30%; 10,40%] p=0,9283
IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0281					
Asien	16/20 (80,0%)	12/12 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,64; 1,00] p=0,0459	-20,00% [-37,50%; -2,50%] p=0,0253
Osteuropa	67/99 (67,7%)	68/101 (67,3%)	1,02 [0,56; 1,84] p=0,9580	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9579	0,40% [-12,60%; 13,30%] p=0,9579
Nord Amerika	5/11 (45,5%)	7/8 (87,5%)	0,12 [0,01; 1,32] p=0,0679	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0660	-42,00% [-79,30%; -4,70%] p=0,0271
Rest der Welt	7/10 (70,0%)	9/19 (47,4%)	2,59 [0,51; 13,16] p=0,2524	1,48 [0,79; 2,76] p=0,2199	22,60% [-13,60%; 58,80%] p=0,2205

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 4,5$					
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	92/140 (65,7%)	83/140 (59,3%)	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2496	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2495	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2464
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0001					
nicht erhalten	57/95 (60,0%)	68/100 (68,0%)	0,71 [0,39; 1,27] p=0,2456	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2477	-8,00% [-21,40%; 5,40%] p=0,2434
erhalten	35/45 (77,8%)	15/40 (37,5%)	5,83 [2,25; 15,09] p=0,0002	2,07 [1,35; 3,19] p=0,0009	40,30% [21,00%; 59,60%] p<0,0001
IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0036					
nicht erhalten	79/125 (63,2%)	79/127 (62,2%)	1,04 [0,63; 1,74] p=0,8705	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8702	1,00% [-10,90%; 12,90%] p=0,8702
erhalten	13/15 (86,7%)	4/13 (30,8%)	14,63 [2,19; 97,61] p=0,0030	2,82 [1,22; 6,52] p=0,0156	55,90% [25,50%; 86,30%] p=0,0003
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$					
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	87/140 (62,1%)	89/140 (63,6%)	0,95 [0,57; 1,57] p=0,8321	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8306	-1,20% [-12,10%; 9,70%] p=0,8306
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0183					
Asien	11/20 (55,0%)	11/12 (91,7%)	0,11 [0,01; 1,03] p=0,0330	0,60 [0,39; 0,92] p=0,0203	-36,70% [-63,50%; -9,80%] p=0,0074
Osteuropa	64/99 (64,6%)	61/101 (60,4%)	1,20 [0,68; 2,13] p=0,5358	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5350	4,30% [-9,20%; 17,70%] p=0,5342
Nord Amerika	4/11 (36,4%)	6/8 (75,0%)	0,19 [0,03; 1,43] p=0,1050	0,48 [0,20; 1,17] p=0,1062	-38,60% [-80,00%; 2,70%] p=0,0669
Rest der Welt	8/10 (80,0%)	11/19 (57,9%)	2,91 [0,48; 17,55] p=0,2421	1,38 [0,84; 2,26] p=0,1986	22,10% [-11,20%; 55,40%] p=0,1929
IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0103					
nicht erhalten	56/95 (58,9%)	70/100 (70,0%)	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1076	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1108	-11,10% [-24,40%; 2,30%] p=0,1049
erhalten	31/45 (68,9%)	19/40 (47,5%)	2,45 [1,01; 5,93] p=0,0468	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0554	21,40% [0,80%; 41,90%] p=0,0414

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 4,5$, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: $p=0,0115$					
nicht erhalten	74/125 (59,2%)	83/127 (65,4%)	0,77 [0,46; 1,28] $p=0,3145$	0,91 [0,75; 1,10] $p=0,3150$	-6,20% [-18,10%; 5,80%] $p=0,3126$
erhalten	13/15 (86,7%)	6/13 (46,2%)	7,58 [1,20; 48,00] $p=0,0246$	1,88 [1,01; 3,49] $p=0,0463$	40,50% [8,40%; 72,60%] $p=0,0134$
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$					
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	81/140 (57,9%)	80/140 (57,1%)	1,04 [0,64; 1,68] $p=0,8807$	1,02 [0,83; 1,24] $p=0,8795$	0,90% [-10,60%; 12,30%] $p=0,8794$
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0320$					
Asien	10/20 (50,0%)	11/12 (91,7%)	0,09 [0,01; 0,84] $p=0,0180$	0,55 [0,34; 0,87] $p=0,0115$	-41,70% [-68,60%; -14,70%] $p=0,0024$
Osteuropa	59/99 (59,6%)	55/101 (54,5%)	1,23 [0,70; 2,16] $p=0,4640$	1,09 [0,86; 1,39] $p=0,4633$	5,10% [-8,60%; 18,80%] $p=0,4622$
Nord Amerika	6/11 (54,5%)	6/8 (75,0%)	0,40 [0,06; 2,93] $p=0,3744$	0,73 [0,37; 1,42] $p=0,3527$	-20,50% [-62,50%; 21,60%] $p=0,3401$
Rest der Welt	6/10 (60,0%)	8/19 (42,1%)	2,06 [0,43; 9,80] $p=0,3678$	1,43 [0,69; 2,96] $p=0,3422$	17,90% [-19,70%; 55,50%] $p=0,3511$
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$, Subgruppe: Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominalen Schmerzscore von ≥ 2, Interaktion: $p=0,0181$					
nein	8/13 (61,5%)	4/18 (22,2%)	5,60 [1,16; 27,07] $p=0,0291$	2,77 [1,05; 7,27] $p=0,0386$	39,30% [6,60%; 72,00%] $p=0,0184$
ja	73/127 (57,5%)	76/122 (62,3%)	0,82 [0,49; 1,36] $p=0,4394$	0,92 [0,75; 1,13] $p=0,4386$	-4,80% [-17,00%; 7,30%] $p=0,4377$
IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: $p=0,0382$					
nicht erhalten	52/95 (54,7%)	62/100 (62,0%)	0,74 [0,42; 1,31] $p=0,3048$	0,88 [0,69; 1,12] $p=0,3063$	-7,30% [-21,10%; 6,50%] $p=0,3026$
erhalten	29/45 (64,4%)	18/40 (45,0%)	2,21 [0,93; 5,30] $p=0,0736$	1,43 [0,95; 2,15] $p=0,0826$	19,40% [-1,40%; 40,30%] $p=0,0671$

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 $\geq 10,8$, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: $p=0,0159$					
nicht erhalten	68/125 (54,4%)	74/127 (58,3%)	0,85 [0,52; 1,41] $p=0,5367$	0,93 [0,75; 1,16] $p=0,5365$	-3,90% [-16,10%; 8,40%] $p=0,5356$
erhalten	13/15 (86,7%)	6/13 (46,2%)	7,58 [1,20; 48,00] $p=0,0246$	1,88 [1,01; 3,49] $p=0,0463$	40,50% [8,40%; 72,60%] $p=0,0134$
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MXT: Methotrexat; 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: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ – Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,77$ [0,43; 1,39]; $p=0,3892$). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=3,04$ [1,23; 7,52]; $p=0,0153$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Gesamtscore Schwellenwert $\geq 28,8$* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0243. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,97$ [0,58; 1,63]; $p=0,9240$). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=7,58$ [1,20; 48,00]; $p=0,0246$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Darmsymptome Schwellenwert ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0281. In der Kategorie *Asien* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie *Osteuropa* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=1,02$ [0,56; 1,84]; $p=0,9580$). In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,12$ [0,01; 1,32]; $p=0,0679$).

In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,59 [0,51; 13,16]; p=0,2524). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0001. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,71 [0,39; 1,27]; p=0,2456). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,83 [2,25; 15,09]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Systemische Symptome Schwellenwert $\geq 4,5$* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0036. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,04 [0,63; 1,74]; p=0,8705). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=14,63 [2,19; 97,61]; p=0,0030). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0183. In der Kategorie *Asien* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,01; 1,03]; p=0,0330). In der Kategorie *Osteuropa* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,20 [0,68; 2,13]; p=0,5358). In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,19 [0,03; 1,43]; p=0,1050). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,91 [0,48; 17,55]; p=0,2421). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0103. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,61 [0,34; 1,11]; p=0,1076). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,45 [1,01; 5,93]; p=0,0468). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Soziale Funktion Schwellenwert $\geq 4,5$* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0115. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,77 [0,46; 1,28]; p=0,3145). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,58 [1,20; 48,00]; p=0,0246). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0320. In der Kategorie *Asien* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,09 [0,01; 0,84]; p=0,0180). In der Kategorie *Osteuropa* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,23 [0,70; 2,16]; p=0,4640). In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,40 [0,06; 2,93]; p=0,3744). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,06 [0,43; 9,80]; p=0,3678). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* in der Analyse der Subgruppe *Teilnehmer mit täglichem Stuhlfrequenzscore von ≥ 4 und/oder täglichem abdominellem Schmerzscore von ≥ 2* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0181. In der Kategorie *nein* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,60 [1,16; 27,07]; p=0,0291). In der Kategorie *ja* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,82 [0,49; 1,36]; p=0,4394). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,74 [0,42; 1,31]; p=0,3048). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,21 [0,93; 5,30]; p=0,0736). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ - Emotionale Funktion Schwellenwert $\geq 10,8$* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,85 [0,52; 1,41]; p=0,5367).

In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,58 [1,20; 48,00]; p=0,0246). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 7

Tabelle 4-322: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 7* ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/140 (37,9%)	46/140 (32,9%)	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3443	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3437	5,40% [-5,80%; 16,60%] p=0,3428
PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0071					
nicht erhalten	43/125 (34,4%)	44/127 (34,6%)	0,99 [0,59; 1,66] p=0,9674	0,99 [0,71; 1,40] p=0,9673	-0,20% [-12,00%; 11,50%] p=0,9673
erhalten	10/15 (66,7%)	2/13 (15,4%)	11,00 [1,73; 69,96] p=0,0072	4,33 [1,15; 16,29] p=0,0300	51,30% [20,40%; 82,20%] p=0,0011
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/140 (37,9%)	51/140 (36,4%)	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7822	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7815	1,60% [-9,70%; 12,90%] p=0,7819
PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0189					
nicht erhalten	42/125 (33,6%)	47/127 (37,0%)	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5722	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5719	-3,40% [-15,20%; 8,40%] p=0,5711
erhalten	11/15 (73,3%)	4/13 (30,8%)	6,19 [1,20; 31,97] p=0,0270	2,38 [1,00; 5,69] p=0,0506	42,60% [8,90%; 76,20%] p=0,0131
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7					
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	64/140 (45,7%)	73/140 (52,1%)	0,78 [0,49; 1,26] p=0,3091	0,88 [0,70; 1,12] p=0,3088	-6,00% [-17,60%; 5,50%] p=0,3069

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥7, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=<0,0001					
nicht erhalten	38/95 (40,0%)	62/100 (62,0%)	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0022	0,65 [0,48; 0,86] p=0,0031	-22,00% [-35,70%; -8,30%] p=0,0016
erhalten	26/45 (57,8%)	11/40 (27,5%)	3,61 [1,45; 8,98] p=0,0052	2,10 [1,20; 3,69] p=0,0096	30,30% [10,30%; 50,30%] p=0,0030
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0003					
nicht erhalten	52/125 (41,6%)	70/127 (55,1%)	0,58 [0,35; 0,95] p=0,0321	0,76 [0,58; 0,98] p=0,0341	-13,50% [-25,70%; -1,30%] p=0,0302
erhalten	12/15 (80,0%)	3/13 (23,1%)	13,33 [2,19; 81,23] p=0,0031	3,47 [1,25; 9,65] p=0,0174	56,90% [26,40%; 87,50%] p=0,0003
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥7					
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	74/140 (52,9%)	75/140 (53,6%)	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9455	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9450	-0,40% [-12,00%; 11,20%] p=0,9451
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥7, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0008					
nicht erhalten	46/95 (48,4%)	62/100 (62,0%)	0,57 [0,33; 1,02] p=0,0572	0,78 [0,60; 1,01] p=0,0605	-13,60% [-27,40%; 0,30%] p=0,0544
erhalten	28/45 (62,2%)	13/40 (32,5%)	3,42 [1,40; 8,37] p=0,0065	1,92 [1,16; 3,16] p=0,0111	29,70% [9,40%; 50,00%] p=0,0041
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0009					
nicht erhalten	61/125 (48,8%)	71/127 (55,9%)	0,75 [0,46; 1,23] p=0,2598	0,87 [0,69; 1,11] p=0,2607	-7,10% [-19,40%; 5,20%] p=0,2576
erhalten	13/15 (86,7%)	4/13 (30,8%)	14,63 [2,19; 97,61] p=0,0030	2,82 [1,22; 6,52] p=0,0156	55,90% [25,50%; 86,30%] p=0,0003
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥7					
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥7, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	71/140 (50,7%)	59/140 (42,1%)	1,41 [0,88; 2,26] p=0,1451	1,20 [0,94; 1,55] p=0,1508	8,60% [-3,10%; 20,30%] p=0,1488

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7, Subgruppe: CDAI Score, Interaktion: p=0,0195					
≤ 300	42/82 (51,2%)	26/83 (31,3%)	2,30 [1,22; 4,34] p=0,0097	1,64 [1,12; 2,40] p=0,0117	19,90% [5,20%; 34,60%] p=0,0081
>300	29/58 (50,0%)	33/57 (57,9%)	0,73 [0,35; 1,52] p=0,3978	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3973	-7,90% [-26,10%; 10,30%] p=0,3942
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0255					
nicht erhalten	47/95 (49,5%)	49/100 (49,0%)	1,02 [0,58; 1,79] p=0,9474	1,01 [0,76; 1,34] p=0,9473	0,50% [-13,60%; 14,50%] p=0,9473
erhalten	24/45 (53,3%)	10/40 (25,0%)	3,43 [1,36; 8,64] p=0,0082	2,13 [1,17; 3,90] p=0,0137	28,30% [8,50%; 48,10%] p=0,0051
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0011					
nicht erhalten	59/125 (47,2%)	57/127 (44,9%)	1,10 [0,67; 1,80] p=0,7126	1,05 [0,81; 1,37] p=0,7121	2,30% [-10,00%; 14,60%] p=0,7120
erhalten	12/15 (80,0%)	2/13 (15,4%)	22,00 [3,08; 157,34] p=0,0008	5,20 [1,42; 19,07] p=0,0129	64,60% [36,40%; 92,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Depressivität MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0071. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,99 [0,59; 1,66]; p=0,9674). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=11,00 [1,73; 69,96]; p=0,0072). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Angst MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0189. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,86 [0,51; 1,45]; p=0,5722). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,19 [1,20; 31,97]; p=0,0270). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von <0,0001. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,41 [0,23; 0,73]; p=0,0022). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,61 [1,45; 8,98]; p=0,0052). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0003. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,58 [0,35; 0,95]; p=0,0321). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=13,33 [2,19; 81,23]; p=0,0031). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0008. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,57 [0,33; 1,02]; p=0,0572). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,42 [1,40; 8,37]; p=0,0065). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0009. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,46; 1,23]; p=0,2598). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=14,63 [2,19; 97,61]; p=0,0030). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *CDAI Score* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0195. In der Kategorie ≤ 300 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,30 [1,22; 4,34]; p=0,0097). In der Kategorie > 300 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,73 [0,35; 1,52]; p=0,3978). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0255. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,02 [0,58; 1,79]; p=0,9474). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,43 [1,36; 8,64]; p=0,0082). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 7* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,10 [0,67; 1,80]; p=0,7126). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=22,00 [3,08; 157,34]; p=0,0008). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 9 Tabelle 4-323: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt*PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MCID ≥ 9 ; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48*

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/140 (37,1%)	66/140 (47,1%)	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0953	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0976	-9,80% [-21,20%; 1,70%] p=0,0937
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0002					
nicht erhalten	29/95 (30,5%)	55/100 (55,0%)	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0006	0,56 [0,39; 0,79] p=0,0010	-24,50% [-37,90%; -11,00%] p=0,0004
erhalten	23/45 (51,1%)	11/40 (27,5%)	2,76 [1,11; 6,83] p=0,0275	1,86 [1,04; 3,31] p=0,0358	23,60% [3,50%; 43,70%] p=0,0214
PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0023					
nicht erhalten	42/125 (33,6%)	63/127 (49,6%)	0,51 [0,31; 0,85] p=0,0101	0,68 [0,50; 0,92] p=0,0116	-16,00% [-28,00%; -4,00%] p=0,0090
erhalten	10/15 (66,7%)	3/13 (23,1%)	6,67 [1,24; 35,71] p=0,0235	2,89 [1,01; 8,30] p=0,0487	43,60% [10,50%; 76,70%] p=0,0098
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/140 (44,3%)	62/140 (44,3%)	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9621	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9617	0,30% [-11,20%; 11,80%] p=0,9618
PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0002					
nicht erhalten	38/95 (40,0%)	54/100 (54,0%)	0,57 [0,32; 1,00] p=0,0509	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0542	-14,00% [-27,90%; -0,10%] p=0,0479
erhalten	24/45 (53,3%)	8/40 (20,0%)	4,57 [1,73; 12,07] p=0,0016	2,67 [1,35; 5,25] p=0,0045	33,30% [14,20%; 52,50%] p=0,0006

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0047					
nicht erhalten	50/125 (40,0%)	58/127 (45,7%)	0,79 [0,48; 1,31] p=0,3642	0,88 [0,66; 1,17] p=0,3645	-5,70% [-17,90%; 6,50%] p=0,3623
erhalten	12/15 (80,0%)	4/13 (30,8%)	9,00 [1,60; 50,69] p=0,0099	2,60 [1,11; 6,11] p=0,0283	49,20% [17,00%; 81,50%] p=0,0028
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9					
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/140 (44,3%)	52/140 (37,1%)	1,35 [0,84; 2,18] p=0,2163	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2187	7,20% [-4,20%; 18,70%] p=0,2170
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: 6-MP/AZA/MTX, Interaktion: p=0,0217					
nicht erhalten	41/95 (43,2%)	44/100 (44,0%)	0,97 [0,55; 1,70] p=0,9059	0,98 [0,71; 1,35] p=0,9057	-0,80% [-14,80%; 13,10%] p=0,9056
erhalten	21/45 (46,7%)	8/40 (20,0%)	3,50 [1,32; 9,24] p=0,0101	2,33 [1,17; 4,67] p=0,0167	26,70% [7,50%; 45,80%] p=0,0063
PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9, Subgruppe: Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0016					
nicht erhalten	52/125 (41,6%)	51/127 (40,2%)	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8162	1,04 [0,77; 1,39] p=0,8158	1,40% [-10,70%; 13,60%] p=0,8158
erhalten	10/15 (66,7%)	1/13 (7,7%)	24,00 [2,39; 240,63] p=0,0018	8,67 [1,27; 58,92] p=0,0272	59,00% [31,10%; 86,90%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-Item Profile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0002. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,36 [0,20; 0,65]; p=0,0006). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,76 [1,11; 6,83]; p=0,0275). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0023. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,51 [0,31; 0,85]; p=0,0101). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,67 [1,24; 35,71]; p=0,0235). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0002. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0509). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,57 [1,73; 12,07]; p=0,0016). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

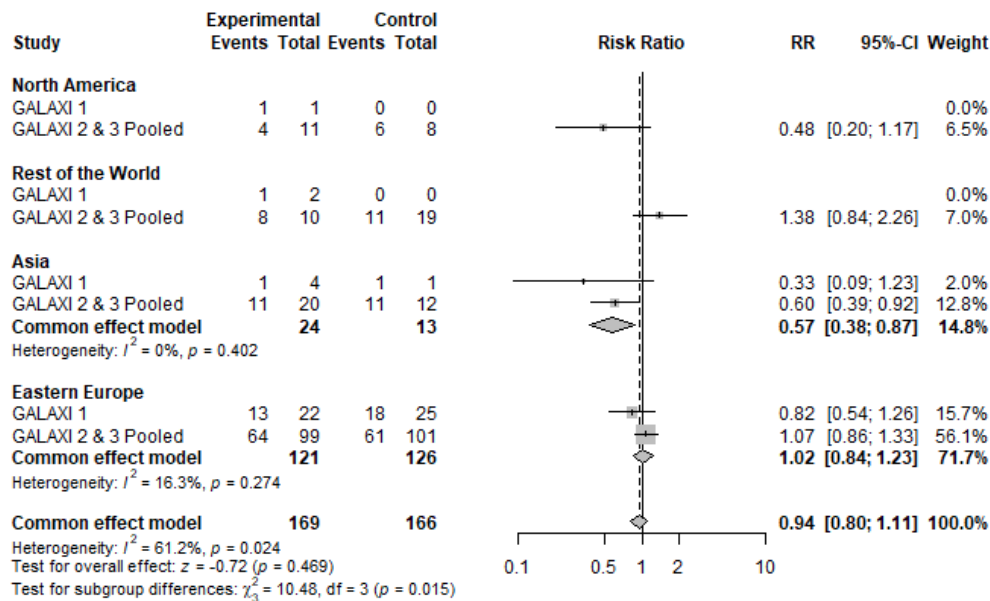
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Mentaler Summenscore MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,79 [0,48; 1,31]; p=0,3642). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,00 [1,60; 50,69]; p=0,0099). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *6-MP/AZA/MTX* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,97 [0,55; 1,70]; p=0,9059). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,50 [1,32; 9,24]; p=0,0101). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *PROMIS-29 - Physischer Summenscore MCID ≥ 9* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide und (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0016. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,06 [0,64; 1,75]; p=0,8162). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=24,00 [2,39; 240,63]; p=0,0018). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Meta-Analyse

IBDQ - Soziale Funktion - Region - RR



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für den Endpunkt *IBDQ – Soziale Funktion - Subgruppe Region* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zu Woche 48 der Meta-Analyse zeigen sich für den Endpunkt *IBDQ – Soziale Funktion* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,024. In der Kategorie *Nord Amerika* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,48 [0,20; 1,17]; $p=0,106$). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,38 [0,84; 2,26]; $p=0,1985$). In der Kategorie *Asien* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,57 [0,38; 0,87]; $p=0,0094$). In der Kategorie *Osteuropa* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,02 [0,84; 1,23]; $p=0,8716$). Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-162 dargestellt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

Gepoolt G2/G3

Gesamtrate UE

Tabelle 4-324: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtrate UE*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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	101/140 (72,1%)	104/140 (74,3%)	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7447	0,98 [0,85; 1,13] p=0,7456	-1,70% [-12,20%; 8,70%] p=0,7463
Gesamtrate UE, Subgruppe: Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie, Interaktion: p=0,0230					
Bio naiv	91/123 (74,0%)	90/125 (72,0%)	1,11 [0,63; 1,94] p=0,7256	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7250	2,00% [-9,10%; 13,00%] p=0,7249
Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)	10/17 (58,8%)	14/15 (93,3%)	0,10 [0,01; 0,96] p=0,0268	0,63 [0,41; 0,96] p=0,0313	-34,50% [-61,10%; -7,90%] p=0,0109
a: Analyse-Population: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE* in der Analyse der Subgruppe *Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie *Bio naiv* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,11 [0,63; 1,94]; p=0,7256). In der Kategorie *Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,10 [0,01; 0,96]; p=0,0268). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)

Tabelle 4-325: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)*; Studien GALAXI 2/ GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	98/140 (70,0%)	98/140 (70,0%)	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9184	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9193	0,60% [-10,30%; 11,40%] p=0,9196
Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), Subgruppe: Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason, Interaktion: p=0,0336					
nicht erhalten	56/75 (74,7%)	50/77 (64,9%)	1,59 [0,79; 3,21] p=0,1931	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1935	9,70% [-4,80%; 24,20%] p=0,1886
erhalten	42/65 (64,6%)	48/63 (76,2%)	0,57 [0,26; 1,23] p=0,1535	0,85 [0,68; 1,06] p=0,1544	-11,60% [-27,30%; 4,10%] p=0,1478
Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0221					
nicht erhalten	34/45 (75,6%)	30/50 (60,0%)	2,06 [0,85; 4,99] p=0,1083	1,26 [0,95; 1,67] p=0,1076	15,60% [-2,90%; 34,10%] p=0,0992
erhalten	64/95 (67,4%)	68/90 (75,6%)	0,67 [0,35; 1,27] p=0,2196	0,89 [0,74; 1,07] p=0,2187	-8,20% [-21,10%; 4,80%] p=0,2153
Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), Subgruppe: Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie, Interaktion: p=0,0143					
Bio naiv	88/123 (71,5%)	84/125 (67,2%)	1,23 [0,71; 2,11] p=0,4590	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4584	4,30% [-7,10%; 15,80%] p=0,4574
Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)	10/17 (58,8%)	14/15 (93,3%)	0,10 [0,01; 0,96] p=0,0268	0,63 [0,41; 0,96] p=0,0313	-34,50% [-61,10%; - 7,90%] p=0,0109

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,59 [0,79; 3,21]; p=0,1931). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,57 [0,26; 1,23]; p=0,1535). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0221. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,06 [0,85; 4,99]; p=0,1083). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,67 [0,35; 1,27]; p=0,2196). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0143. In der Kategorie *Bio naiv* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,23 [0,71; 2,11]; p=0,4590). In der Kategorie *Bio erfahren (aber kein Versagen dokumentiert)* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,10 [0,01; 0,96]; p=0,0268). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)

Tabelle 4-326: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)*; gepoolte Studien GALAXI 2 und GALAXI 3, Woche 48

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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 parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/140 (44,3%)	57/140 (40,7%)	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5217	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5276	3,80% [-8,00%; 15,50%] p=0,5278
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0095					
weiblich	23/67 (34,3%)	30/62 (48,4%)	0,56 [0,27; 1,13] p=0,1063	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1086	-14,10% [-30,90%; 2,80%] p=0,1020
männlich	39/73 (53,4%)	27/78 (34,6%)	2,17 [1,13; 4,17] p=0,0203	1,54 [1,06; 2,24] p=0,0225	18,80% [3,20%; 34,40%] p=0,0179
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE), Subgruppe: Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason, Interaktion: p=0,0204					
nicht erhalten	40/75 (53,3%)	29/77 (37,7%)	1,89 [0,99; 3,61] p=0,0531	1,42 [0,99; 2,02] p=0,0561	15,70% [0,00%; 31,30%] p=0,0495
erhalten	22/65 (33,8%)	28/63 (44,4%)	0,64 [0,31; 1,31] p=0,2210	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2227	-10,60% [-27,40%; 6,20%] p=0,2168
UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE), Subgruppe: Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX), Interaktion: p=0,0335					
nicht erhalten	24/45 (53,3%)	17/50 (34,0%)	2,22 [0,97; 5,08] p=0,0588	1,57 [0,98; 2,52] p=0,0622	19,30% [-0,30%; 39,00%] p=0,0534
erhalten	38/95 (40,0%)	40/90 (44,4%)	0,83 [0,47; 1,50] p=0,5417	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5408	-4,40% [-18,70%; 9,80%] p=0,5404

	Guselkumab	Ustekinumab	Guselkumab vs. Ustekinumab		
	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: Gepoolte ITT-Population (GALAXI 2/GALAXI 3) in der Teilpopulation A. 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: MP: Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (10)					

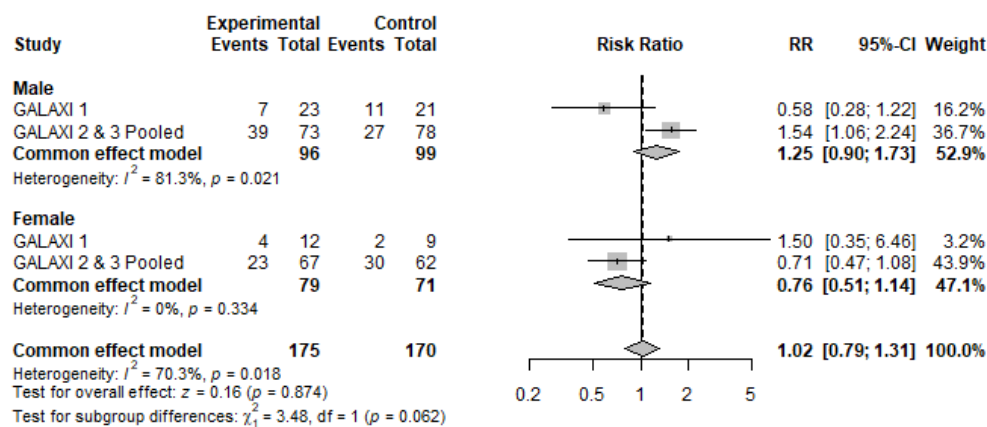
Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,56 [0,27; 1,13]; p=0,1063). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,17 [1,13; 4,17]; p=0,0203). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide, einschließlich Budesonid und Beclomethason* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0204. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,89 [0,99; 3,61]; p=0,0531). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,64 [0,31; 1,31]; p=0,2210). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zu Woche 48 der gepoolten Studien von GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigen sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Gesamtrate UE)* in der Analyse der Subgruppe *Orale Kortikosteroide oder (6-MP/AZA/MTX)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie *nicht erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,22 [0,97; 5,08]; p=0,0588). In der Kategorie *erhalten* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,83 [0,47; 1,50]; p=0,5417). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Meta-Analyse

Gesamtrate UE - Subgruppen-Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Geschlecht - RR



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (10)

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Endpunkt *Gesamtrate UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zu Woche 48 der Meta-Analyse zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,018.

In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,25 [0,90; 1,73]; p=0,181).

In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,76 [0,51; 1,14]; p=0,187).

Der Forest-Plot der Meta-Analyse ist in der Abbildung 4-163 dargestellt.

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 4-327: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

GALAXI (CNT01959CRD3001, NCT03466411)
A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease
GALAXI Studiendokumente
Studienprotokoll (181), Amendments 1-5 (40, 173, 182-184), Amendment COVID-19 (185)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (10)
Publikationen
Danese et al. 2024 (168)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03466411 (169)
EU-CTR EudraCT 2017-002195-13 (170)
CTIS 2023-504736-18-00 (171)
GALAXI 1 Studiendokumente
Statistischer Analyseplan (186), Amendment 1 (162)
Studienbericht (7)
GALAXI 2 Studiendokumente
Statistischer Analyseplan (165), Amendment 1 (60), FD EU Submission (166), Biostatistisches Addendum (167)
Studienbericht (8), Note to file (179)
GALAXI 3 Studiendokumente
Statistischer Analyseplan (165), Amendment 1 (60), FD EU Submission (166), Biostatistisches Addendum (167)
Studienbericht (9), Note to file (180)

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 4-328: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-329: 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 4-330: 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 4-331: 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>

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 4-332: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<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 4.3.1.3.1.16.1.

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 4-333: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-334: 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 4-335: 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 4-336: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.16.1.

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 4-337: 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 4-338: 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 4.3.1.3.1.16.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie GALAXI 1 sowie den ebenfalls multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3. Die drei Studien basieren auf einem gemeinsamen Protokoll. Die Phase-IIb-Studie GALAXI 1 startete vor den beiden Phase-III-Studien (GALAXI 1: Mai 2018-August 2020; GALAXI 2 und GALAXI 3: Januar 2020-Oktober 2023) und die Auswertung der Studie GALAXI 1 folgt einem eigenen SAP. Bei den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 handelt es sich jeweils um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zVT der Evidenzstufe 1b. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse der drei Zulassungsstudien als Einzelstudien, als gepoolte Analyse von GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie als Metaanalyse, die GALAXI 1 und die gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 umfasst, vergleichend dargestellt. Die gepoolte Analyse der beiden Phase-III-Studien wurde im Studienprotokoll und im SAP präspezifiziert. Die Metaanalyse aus GALAXI 1 und dem gepoolten Datensatz von GALAXI 2/GALAXI 3 stellt dabei die Hauptanalyse dar, die, wenn dies für den einzelnen Endpunkt möglich ist, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit und zugrunde gelegten Methodik wird dies als bestmögliche Synthese der verfügbaren Evidenz betrachtet und entspricht der Evidenzstufe 1a. Ist diese Herangehensweise für einzelne Endpunkte nicht möglich, wird die gepoolte Evidenz aus den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 unter qualitativer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie GALAXI 1 als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 liegen die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte und der Sicherheit und Verträglichkeit jeweils zu Woche 48 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 Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für die gepoolten Analysen wird als niedrig eingestuft. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien setzen hinsichtlich der Parameter der

Krankheitsaktivität sowie der Vor- und Begleittherapien einen engen Rahmen auf Basis allgemein anerkannter und für Studien im Anwendungsgebiet üblicher Kriterien, die auch im deutschen Versorgungskontext Gültigkeit haben (39). Somit ist insgesamt sichergestellt, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 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 vorgelegten Analysen der Einzelstudien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie den gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 und der Metaanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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.

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.

Guselkumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn 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 mittelschwerem bis schwerem aktiver Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten von GALAXI 2/GALAXI 3. Ist diese Herangehensweise für einzelne Endpunkte nicht möglich, wird die gepoolte Evidenz aus den Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 unter qualitativer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie GALAXI 1 als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. 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 4-339 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnisse zu Woche 48. Auf Basis dieser Ergebnisse wird nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen der Zusatznutzen für Guselkumab in der Teilpopulation A abgeleitet.

Tabelle 4-339: Übersicht über die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)

Ergebnisse zu den Endpunkten der Studien GALAXI 1, der gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der Metaanalyse (Guselkumab vs. Ustekinumab)			
Gesamtbewertung			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Endpunkt	GALAXI 1 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	Pooling GALAXI 2/3 GUS (%) vs. UST (%) RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48	Metaanalyse RR [95 %-KI]; p-Wert zu Woche 48
Mortalität			
In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten.			
Morbidität			
Mukosaheilung			
Endoskopische Remission	24,1% vs. 7,7% 3,10 [0,69; 13,98] p=0,1400	29,3% vs. 20,0% 1,47 [0,96; 2,24] p=0,0765	1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)
Endoskopisches Ansprechen	48,3% vs. 42,3% 1,22 [0,69; 2,15] p=0,4967	51,4% vs. 42,9% 1,21 [0,94; 1,55] p=0,1330	1,19 [0,95; 1,50] (p=0,137)
Endoskopische Heilung	31,0% vs. 7,7% 4,03 [0,94; 17,25] p=0,0606	35,0% vs. 22,9% 1,52 [1,04; 2,23] p=0,0288	1,69 [1,17; 2,43] (p=0,005)

PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)			
PRO-2 Remission	62,1% vs. 65,4% 0,94 [0,64; 1,41] p=0,7802	66,4% vs. 66,4% 1,00 [0,85; 1,18] p=0,9830	0,99 [0,85; 1,16] (p=0,916)
Stuhlfrequenz Score ≤3	69,0% vs. 73,1% 0,94 [0,67; 1,31] p=0,7180	77,9% vs. 75,7% 1,03 [0,90; 1,17] p=0,6655	1,01 [0,90; 1,15] (p=0,811)
Abdomineller Schmerz Score ≤1	72,4% vs. 84,6% 0,85 [0,65; 1,13] p=0,2685	72,9% vs. 76,4% 0,96 [0,83; 1,10] p=0,5195	0,94 [0,83; 1,06] (p=0,291)
Anhaltende PRO-2 Remission	48,3% vs. 46,2% 1,04 [0,60; 1,80] p=0,8934	44,3% vs. 45,7% 0,97 [0,75; 1,26] p=0,8387	0,98 [0,78; 1,24] (p=0,876)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission	51,7% vs. 65,4% 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	62,9% vs. 65,0% 0,97 [0,81; 1,15] p=0,7122	0,94 [0,80; 1,11] (p=0,445)
Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission (90-Tage)	51,7% vs. 65,4% 0,79 [0,50; 1,25] p=0,3146	62,9% vs. 64,3% 0,98 [0,82; 1,17] p=0,8133	0,95 [0,80; 1,12] (p=0,516)
PROMIS-29 Symptomskalen (Schmerzbeeinträchtigung, Fatigue, Schlafstörungen, Physische Funktionen, Schmerzintensität NRS)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Schmerzintensität NRS)			
PROMIS Fatigue SF-7a und PROMIS Fatigue SF-5a			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.			
Weitere patientenberichtete Endpunkte der Morbidität (EQ-5D VAS, PGIC, PGIS, BSFS, AP-NRS)			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
(MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung (nur Operation (MC-bedingt)).			
Fistelfreiheit (post hoc), Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen			
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten) einschließlich MCS und PCS			
PROMIS-29 - Angst Schwellenwert ≥6,20	58,6% vs. 30,8% 1,92 [1,00; 3,67] p=0,0497	NA	NA

In den weiteren PROMIS-29 Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich MCS und PCS, gibt es keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1 und den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3.
IBDQ (einschließlich Subdomänen)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
Verträglichkeit
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab
Gesamtrate UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führen (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
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 der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
Signifikante PT
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
UE von besonderem Interesse
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab in der Studie GALAXI 1, den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung.
Abkürzungen: AP: Abdomineller Schmerz (abdominal pain); BSFS: Bristol Stool Form Scale; C-SSR: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GUS: Guselkumab; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-2: Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz Komponenten aus dem CDAI Instrument; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SF: Kurzfragebogen (Short Form); SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UST: Ustekinumab; VAS: Visuelle Analogskala Quelle:(7-10)

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 den Studie GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind keine Todesfälle aufgetreten (7-9).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten Mukosaheilung, (MC-bedingte) Hospitalisierungen, Aufnahmen in die Notaufnahme und Operationen und der Fistelfreiheit sowie den patientenberichteten Endpunkten PRO-2 Remission (einschließlich Subkomponenten SF und AP), Anhaltende PRO-2 Remission, Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, den Symptom-bezogenen Skalen des PROMIS-29 (einschließlich Schmerzintensität NRS), dem PROMIS Fatigue SF-7a und dem PROMIS Fatigue SF-5a sowie dem EQ-5D VAS, dem PGIS, dem PGIC, BSFS und dem AP-NRS abgeleitet.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Mukosaheilung

Die klinisch erfasste bzw. vom Patienten berichtete Remission spiegelt häufig keine ausreichende Begrenzung der entzündlichen Aktivität wider (11, 12). Studien haben gezeigt, dass bis zur Hälfte der Patienten in klinischer Remission nach wie vor Zeichen einer aktiven Erkrankung in der Endoskopie zeigen (11). Bei der Mukosaheilung handelt es sich gemäß nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des MC (13-15), um ein langfristiges Therapieziel, das, je nach Operationalisierung, einen teilweisen oder fast vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut und das Abheilen von Ulzerationen abbildet.

Sie adressiert somit ein für die MC-Erkrankung charakteristisches Merkmal. Die Beurteilung der Mukosaheilung bzw. das Abheilen von Ulzerationen stellt daher neben den von Patienten direkt berichteten Symptomen eine weitere wichtige eigenständige, patientenrelevante Dimension in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Wirksamkeit von Therapien bei MC dar. Für das vorliegende Dossier wird die Mukosaheilung über das *Endoskopische Ansprechen*, die *Endoskopische Remission* und die *Endoskopische Heilung* operationalisiert.

Für die Definition der Mukosaheilung bzw. der *Endoskopischen Remission/Endoskopischen Heilung* wurden in einem systematischen Review, das im Rahmen der Erstellung der STRIDE-II Empfehlungen durchgeführt wurde, überwiegend Studien identifiziert, die einen SES-CD Score ≤ 2 oder das vollständige Fehlen von Ulzerationen zur Operationalisierung der Mukosaheilung heranziehen. Die STRIDE-II Empfehlungen listen diese Definitionen als die zu präferierenden (14). In den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 sind beide Definitionen zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität der Darmschleimhaut präspezifiziert. Da sie zudem die stringentesten Varianten darstellen und das Erfüllen anderer Cut-offs (wie beispielsweise ein SES-CD Score von ≤ 4) voraussetzen, werden sowohl ein SES-CD Score ≤ 2 als auch das vollständige Fehlen von Ulzerationen als für die Nutzenbewertung valide und geeignet eingeschätzt.

Für den Endpunkt *Endoskopische Remission*, operationalisiert als ein SES-CD Score ≤ 2 , zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab (RR: 1,58 [1,06; 2,37] (p=0,026)) in der Teilpopulation A. Übereinstimmend zeigt sich auch für den Endpunkt *Endoskopische Heilung*

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung zu Woche 48 (RR: 1,69 [1,17; 2,43] ($p=0,005$)). Für den Endpunkt *Endoskopisches Ansprechen*, definiert als mindestens 50 %-ige Verbesserung des SES-CD Scores, zeigt sich zu Woche 48 ein numerischer Vorteil zugunsten von Guselkumab in der metaanalytischen Zusammenfassung (RR: 1,19 [0,95; 1,50]; ($p=0,137$)). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen randomisierten Population der Studie GALAXI 1 (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) bestätigt die Robustheit der Ergebnisse.

Gleichzeitig werden für den MC charakteristische Symptome wie Bauchschmerzen und die Stuhlfrequenz bei einer Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen spürbar gelindert und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer auch eine Kortikosteroidfreiheit zu Woche 48 erreicht. Eine Erfassung der entzündlichen Aktivität durch bildgebende Verfahren, insbesondere endoskopische Untersuchungen, bildet das Krankheitsgeschehen über die symptomatische Krankheitsaktivität hinaus ab und spiegelt den Rückgang der intestinalen Entzündungsaktivität wider (13, 14). Für eine ganzheitliche Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung bei MC, ist es relevant, dass beide Aspekte, die Verbesserung der Symptomatik und die Mukosaheilung betrachtet werden. Guselkumab zeigt statistisch signifikante Vorteile gegenüber Ustekinumab bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, was eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens widerspiegelt, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist.

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* (Depressivität, Angst, Fähigkeit zur Teilnahme in sozialen Rollen/an sozialen Aktivitäten sowie PCS und MCS) und dem *IBDQ* (einschließlich Subdomänen) abgeleitet. Für den *IBDQ* (einschließlich Subdomänen) werden dazu die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Studie GALAXI 1 mit den gepoolten Daten der Studie GALAXI 2 und GALAXI 3 betrachtet. Für die *PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* (einschließlich PCS und MCS) werden für die Studie GALAXI 1 andere Schwellenwerte ausgewertet als für die gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3. Es werden daher primär die gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 betrachtet unter qualitativer Berücksichtigung der Studie GALAXI 1.

Chronische Krankheitssymptome, unvorhersehbare Schübe, das junge Alter der Patienten bei Diagnose und die Morbidität, die mit einer MC-Erkrankung einhergehen, können einen starken Einfluss auf das physische und psychologische Wohlergehen, tägliche Aktivitäten, die Fähigkeit zu Lernen bzw. zu Arbeiten und zwischenmenschliche Beziehungen der Patienten haben. Insbesondere Patienten mit einer aktiven MC Erkrankung, vor allem bei moderaten bis schweren Symptomen, haben eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten in Remission oder einer milden Symptomatik (16-23). Die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt daher ein wesentliches langfristiges Therapieziel in der Behandlung der CED dar (13, 14). In der Studie GALAXI 1 zeigt sich in der PROMIS-29

Skala Angst (Schwellenwert $\geq 6,20$) zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Vorteil für Guselkumab (RR: 1,92 [1,00; 3,67]; $p=0,0497$). Im Guselkumab-Arm erreichen 58,6 % eine relevante Verbesserung verglichen mit 30,8 % im Ustekinumab-Arm. In den gepoolten Analysen der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 zeigt sich ein numerischer Vorteil, der nicht statistisch signifikant ist. Eine metaanalytische Zusammenfassung wurde aufgrund der unterschiedlichen MCIDs bzw. Schwellenwerte nicht durchgeführt. Die weiteren Ergebnisse der Studien GALAXI 1 und den gepoolten Daten der Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 (*PROMIS-29 Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einschließlich PCS und MCS)*) bzw. der metanalytischen Zusammenfassung (*IBDQ (einschließlich Subdomänen)*) zeigen vergleichbare Ergebnisse zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Auf dieser Basis ist für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen nicht belegt.

Sicherheit

Für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit werden die Ergebnisse der Metaanalyse aus GALAXI 1 und den gepoolten Daten aus GALAXI 2 und GALAXI 3 herangezogen. Für SOC und PT, die entweder nur in der Studie GALAXI 1 oder in den gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in einer relevanten Häufigkeit aufgetreten sind, werden jeweils die Einzelergebnisse betrachtet.

Das gleiche Vorgehen wurde bei UE von besonderem Interesse angewendet, die in der Studie GALAXI 1 bzw. in den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 präspezifiziert sind. 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 in der metaanalytischen Zusammenfassung keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab. Dies trifft ebenfalls auf die Auswertungen ohne die Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu. Allein in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Gesamtrate ein statistisch signifikanter Nachteil für Guselkumab (RR: 3,93 [1,09; 14,17]; $p=0,0368$) in der Einzelauswertung der Studie GALAXI 3. Die Ereignisse hatten überwiegend einen niedrigen Schweregrad und es handelt sich gemäß Fachinformation um eine bekannte Nebenwirkung (1-3). In der Studie GALAXI 1 oder in den gepoolten Daten aus den Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein signifikanter Effekt in dieser SOC. Der überwiegende Anteil der aufgetretenen UE in den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 hatte einen niedrigen Schweregrad. Auch aus den Auswertungen der UE von besonderem Interesse ergeben sich, unabhängig von der betrachteten Analyse, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend zeigen sich in der Hauptanalyse in den Gesamtraten der UE und den UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg keine signifikanten Vor- oder Nachteile für Guselkumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Teilpopulation A. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben sich insgesamt keine neuen Sicherheitssignale. Das

Sicherheitsprofil von Guselkumab im Anwendungsgebiet ist insgesamt konsistent mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Guselkumab (24).

Subgruppenanalysen

Für die Studie GALAXI 1, die gepoolten Analysen aus GALAXI 2 und GALAXI 3 sowie der metaanalytischen Zusammenfassung wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt.

Über alle Endpunkte betrachtet ist weder in den Einzelauswertungen der Studie GALAXI 1 und der gepoolten Analyse aus GALAXI 2 und GALAXI 3 noch in der metanalytischen Zusammenfassung ein Muster der Interaktionen bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, das auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Mit den Studien GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A der Indikation MC vor. Aus den gepoolten Daten der Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 in der metaanalytischen Zusammenfassung mit der Phase-IIb-Studie GALAXI 1 ergibt sich ein robustes Evidenzpaket mit hoher Ergebnissicherheit. Mit den neuen Therapiestrategien mit Einsatz von Biologika oder Small Molecules kann erstmalig in hoher Häufigkeit eine Mukosaheilung erreicht werden, weshalb diese inzwischen ein primäres langfristiges Therapieziel darstellt. Die im vorliegenden Dossier präsentierte Metaanalyse belegt in diesem wichtigen, patientenrelevanten Therapieziel einen signifikanten Vorteil von Guselkumab gegenüber Ustekinumab. Gleichzeitig führt die Behandlung mit Guselkumab zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung, die mit der durch eine verfügbare moderne und etablierte Therapie vergleichbar ist. Es ergibt sich daraus insgesamt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Abheilung von Ulzerationen und der objektiven Reduktion der mukosalen Entzündungsaktivität, die in ihrem Ausmaß beträchtlich ist. Da die Wirksamkeit und Sicherheit in den weiteren Nutzenkategorien mit Ustekinumab vergleichbar ist, wird insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Guselkumab im Teilanwendungsgebiet A des mittelschweren bis schweren aktiven MC abgeleitet.

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 4-340: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet A)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) 2023* [abgerufen am: 14.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf.
5. 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.
6. 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.
7. Janssen Research & Development LLC. *48-Week Clinical Study Report (GALAXI 1; Phase 2). 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. Protocol: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3. GALAXI. CNTO 1959 (guselkumab). Date: 20 October 2023*. 2023.
8. Janssen Research & Development LLC. *48-Week Clinical Study Report (GALAXI 2; Phase 3). 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. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001;*

Study Phase: 2/3 CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. Date: 19 March 2024. 2024.

9. Janssen Research & Development LLC. *48-Week Clinical Study Report (GALAXI 3; Phase 3). 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. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3. CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. Date: 18 March 2024. 2024.*
10. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zu GALAXI Studien.* 2025.
11. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial.* Gut. 2014;63(1):88-95.
12. 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.
13. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R, et al. *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline.* Z Gastroenterol. 2024;62(8):1229-1318.
14. 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.
15. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.* J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-1555.
16. 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.
17. 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.
18. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. *Crohn's disease.* Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):22.

19. Kershaw J, Sanon M, Kachroo S, Barlow S, Hoops T. *Impact of suboptimal response on clinical and humanistic burden in Crohn's disease*. United European Gastroenterology Week; Vienna2022.
20. 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.
21. Gao N, Qiao Z, Yan S, Zhu L. *Evaluation of health-related quality of life and influencing factors in patients with Crohn disease*. J Int Med Res. 2022;50(5):3000605221098868.
22. Thakur D, Chatziandreu K, Sanon M, Naessens D, Atanasov P. *P016 Impact of Non-Remission on Health-Related Quality of Life and Patient Reported Outcomes in Patients With Crohn's Disease: Targeted Literature Review*. Am J Gastroenterol. 2021;116(Suppl 1):S4.
23. Cioffi I, Imperatore N, Di Vincenzo O, Santarpia L, Rispo A, Marra M, et al. *Association between Health-Related Quality of Life and Nutritional Status in Adult Patients with Crohn's Disease*. Nutrients. 2020;12(3).
24. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Assessment report - Tremfya (Procedure No. EMEA/H/C/004271/II/0044)*. 2025 [abgerufen am: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-004271-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-091. Datum: 09. August 2017*. 2017.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-362*. 2022.
27. 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>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-069*. 2020.
29. 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.
30. 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>.
31. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. *Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System*. Int J Mol Sci. 2023;24(2).
 32. Richard N, Savoye G, Leboutte M, Amamou A, Ghosh S, Marion-Letellier R. *Crohn's disease: Why the ileum?* World J Gastroenterol. 2023;29(21):3222-3240.
 33. 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.
 34. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. *Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease*. Gastroenterology. 2020;159(1):139-147.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Lewis JD, Vadhariya A, Su S, Zhou X, Durand F, Kawata AK, et al. *A patient-reported outcome measure comprising the stool frequency and abdominal pain items from the Crohn's Disease Activity Index: psychometric evaluation in adults with Crohn's disease*. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2025;9(1):19.
 39. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). *Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease*. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018 [abgerufen am: 23.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf.
 40. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 5). 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*. Date: 12 July 2022. 2022.
 41. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. *Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease*. N Engl J Med. 2024;391(3):213-223.

42. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. *Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial*. Lancet. 2022;399(10340):2031-2046.
43. Jairath V, Sands BE, Bossuyt P, Farraye F, Ferrante M, Hisamatsu T, et al. *OP35 Efficacy of mirikizumab in comparison to ustekinumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the phase 3 VIVID 1 study*. Journal of Crohn's and Colitis. 2024;18(Supplement_1):i62-i64.
44. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, et al. *IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials*. Gut. 2016;65(9):1447-1455.
45. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology. 2002;122(4):875-880.
46. El Ouali S, Click B, Holubar SD, Rieder F. *Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrostenosing Crohn's disease*. United European Gastroenterol J. 2020;8(3):263-270.
47. Fan Y, Zhang L, Jimenez MC, Bohn RL, Thompson JS, Brodovicz KG, et al. *Economic burden related to fistulas or strictures among commercially insured patients with Crohn's disease in the United States*. J Manag Care Spec Pharm. 2023;29(4):400-408.
48. Snyder EF, Davis S, Aldrich K, Veerabagu M, Larussa T, Abenavoli L, et al. *Crohn disease: Identification, diagnosis, and clinical management*. Nurse Pract. 2021;46(12):22-30.
49. Weiser M, Simon JM, Kochar B, Tovar A, Israel JW, Robinson A, et al. *Molecular classification of Crohn's disease reveals two clinically relevant subtypes*. Gut. 2018;67(1):36-42.
50. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. *Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota*. Mol Biol Rep. 2020;47(4):3053-3063.
51. McGregor CGC, Tandon R, Simmons A. *Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review*. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(1):1-11.
52. Spinelli A, Yanai H, Girardi P, Milicevic S, Carvello M, Maroli A, et al. *The Impact of Crohn's Perianal Fistula on Quality of Life: Results of an International Patient Survey*. Crohns Colitis 360. 2023;5(3):otad036.
53. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. *Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial*. Gastroenterology. 2003;125(2):380-388.

54. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease*. N Engl J Med. 2004;350(9):876-885.
55. Schoepfer AM, Vavricka SR, Binek J, Felley C, Geyer M, Manz M, et al. *Efficacy and safety of certolizumab pegol induction therapy in an unselected Crohn's disease population: results of the FACTS survey*. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(6):933-938.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. Amendment 1. 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. Protocol CNT01959CRD3001 (GALAXI); Phase 2/3. GALAXI 2 and GALAXI 3 (Phase 3), Week 48. CNT01959 (guselkumab). Date: 1 September 2023*. 2023.
61. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications. CNT01959CRD3001* 2023.
62. 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.
63. 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.
64. Best WR. *Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index.* Inflamm Bowel Dis. 2006;12(4):304-310.
65. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study.* Gastroenterology. 1976;70(3):439-444.
66. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.* J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
67. 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.
68. Teich N, Schulze H, Knop J, Obermeier M, Stallmach A. *Novel Approaches Identifying Relevant Patient-Reported Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases-LISTEN I.* Crohns Colitis 360. 2021;3(3):otab050.
69. 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.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Risankizumab (D-892). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2023 von 14:00 Uhr bis 15:08 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll.* 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-914/2023-05-02_Wortprotokoll_Risankizumab_D-892.pdf.
71. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019.* 2019 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
72. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
73. 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 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Avelumab.
Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018.: 2018 [abgerufen am: 20.05.2025].
Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
74. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-343.
75. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-1215.
76. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-559.
77. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-320.
78. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD, Cella D. *PROMIS((R))-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores*. Qual Life Res. 2018;27(7):1885-1891.
79. Health Measures. *PROMIS ADULT PROFILE INSTRUMENTS SCORING MANUAL*. 2023 [abgerufen am: 20.05.2005]. Verfügbar unter: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PR OMIS_Adult_Profile_Scoring_Manual_16Sept2024.pdf.
80. Kershaw J, Sanon M, Kachroo S, Barlow S, Naessens D, Willey CJ, et al. *Real-World Impact of Uncontrolled Symptoms and Suboptimal Treatment Response in Patients With Crohn's Disease in the United States and Europe*. Crohns Colitis 360. 2025;7(1):otae074.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podluszky 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.*
94. 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.

95. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. *Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):247-259.
96. 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.
97. 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).
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1668 Cipagluco-sidase 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_Cipagluco-sidase-alfa_D-964.pdf.
102. Health Measures. *HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment CenterSM*. 2024 [abgerufen am: 29.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.assessmentcenter.net/ac_scoring-service.
103. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. GALAXI. Protocol CNTO1959CRD3001; Phase 2/3. AMENDMENT 5. CNTO 1959 (guselkumab). Date: 12 July 2022*. 2022.
104. 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.*
105. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022.: 2022 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.*
 106. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.*: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976. 217-222 p.
 107. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz.* Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(05):P66.
 108. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity.* Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
 109. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* BMC Urol. 2012;12:30.
 110. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
 111. 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: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.*
 112. O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. *Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate.* Bmj. 1990;300(6722):439-440.
 113. Blake MR, Raker JM, Whelan K. *Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(7):693-703.

114. Thompson WG. *The treatment of irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Aug;16(8):1395-406
115. Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, Cejka S, Swank PR, Shulman RJ. *Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations*. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(3):443-448.
116. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. *A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea*. Gut. 2014;63(10):1617-1625.
117. Nolan JD, Johnston IM, Pattni SS, Dew T, Orchard TR, Walters JR. *Diarrhea in Crohn's disease: investigating the role of the ileal hormone fibroblast growth factor 19*. J Crohns Colitis. 2015;9(2):125-131.
118. 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.
119. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. *Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease*. Gut. 1994;35(3):360-362.
120. Neurath MF. *Cytokines in inflammatory bowel disease*. Nat Rev Immunol. 2014;14(5):329-342.
121. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. *Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview*. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:106502.
122. Kitchen H, Farrar M, Al-Zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. *Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease*. Crohns Colitis 360. 2020;2(2):otaa033.
123. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. *International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey*. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(12):1942-1953.
124. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. *Bowel Disorders*. Gastroenterology. 2016;150(6):1393-1407.e1395.
125. Hoekman DR, Löwenberg M, van den Brink GR, Ponsioen CY, Benninga MA, D'Haens GR. *A prospective study comparing patient-reported outcomes in Crohn's disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(1):38-44.

126. Seppänen S, Niittynen L, Poussa T, Korpela R. *Removing lactose from milk does not delay bowel function or harden stool consistency in lactose-tolerant women.* Eur J Clin Nutr. 2008;62(6):727-732.
127. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. *Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study.* Gut. 1992;33(6):818-824.
128. Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, Abrahamsson H, Tack J, Simrén M. *Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link?* Am J Gastroenterol. 2012;107(5):754-760.
129. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. *Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children.* J Pediatr. 2011;159(3):437-441.e431.
130. Lane MM, Czyzewski DI, Vasen N, Chumpitazi BP, Shulman RJ. *Children's Reliability Using a Modified Bristol Stool Scale to Indicate Stool Form.* Gastroenterology. 2010;138:S353-354.
131. Parés D, Comas M, Dorcaratto D, Araujo MI, Vial M, Bohle B, et al. *Adaptation and validation of the Bristol scale stool form translated into the Spanish language among health professionals and patients.* Rev Esp Enferm Dig. 2009;101(5):312-316.
132. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. *Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives.* World J Gastroenterol. 2015;21(1):21-46.
133. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. *IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact.* J Crohns Colitis. 2014;8(10):1281-1286.
134. Wils P, Caron B, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. *Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Challenge.* J Clin Med. 2022;11(15).
135. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, Lucak S, Naliboff B, Esrailian E, et al. *Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale.* Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(11-12):1159-1170.
136. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. *Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11).* Pain. 2019;160(1):19-27.
137. Surti B, Spiegel B, Ippoliti A, Vasilias EA, Simpson P, Shih DQ, et al. *Assessing health status in inflammatory bowel disease using a novel single-item numeric rating scale.* Dig Dis Sci. 2013;58(5):1313-1321.
138. Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, Clark R, Xie W, Louis E, et al. *Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis.* J Crohns Colitis. 2021;15(12):2022-2030.

139. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. *Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis. 2015;9(3):284-292.
140. Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK, et al. *Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties*. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):177.
141. Irvine EJ. *Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4):S23-27.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. *Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis*. Gut. 2005;54(6):782-788.
146. 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.
147. 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.
148. 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.

149. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. *Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results?* J Clin Epidemiol. 1996;49(10):1177-1185.
150. 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.
151. Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W. *[Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)].* Psychother Psychosom Med Psychol. 2006;56(7):291-298.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.

160. Janssen Statistics. *Anticipated Events Safety Monitoring Plan Version [3.0]. Study: CNTO1959CRD3001 is 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. Integrated for Studies: CNTO1959CRD3001. Date: 10 August 2021.* 2021.
161. Janssen Pharmaceutical. *Identification, Analysis, Assessment, and Reporting of Anticipated Events. Number: TV-SOP-19012 Version: 4.0. Effective Date: 30 Nov 2022.* 2022.
162. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan (Phase 2, GALAXI 1) 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. Protocol CNTO1959CRD3001; Phase 2/3. Amendment 1 CNTO 1959 (guselkumab). Date: 20 August 2020.* 2020.
163. 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.
164. Health Measures. *Make New PROMIS Measures.: 2023 [abgerufen am: 24.05.2025].* Verfügbar unter: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/measure-development-research/make-new-promis-measures>.
165. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. 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. Protocol CNTO1959CRD3001 (GALAXI); Phase 2/3. GALAXI 2 and GALAXI 3 (Phase 3), Week 48. CNTO1959 (guselkumab). Date: 15 December 2022.* 2022.
166. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. Summary of Clinical Efficacy to support the EMA submission. 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. (GALAXI); Phase 2/3 GALAXI 2 and GALAXI 3 (Phase 3), Week 48. Date: 12 September 2023.* 2023.
167. Janssen Research & Development. *Project Requirements Specification Biostatistical Addendum. CNTO1959CRD3001 (JAN423).* 2018.
168. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, et al. *Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results*

- from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(2):133-146.*
169. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (GALAXI).* 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466411>.
170. Janssen Research & Development LLC. *EU Clinical Trial Register: 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.* 2017 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002195-13/GB>.
171. Janssen Research & Development LLC. *CTIS: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease.* 2023 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504736-18-00>.
172. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung.* 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
173. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 3). 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. Date: 20 October 2020.* 2020.
174. Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). *DRKS00011811. „Real World“ Wirksamkeit von Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei Morbus Crohn.* 2025 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00011811>.
175. Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Gilman E, di Giuseppe R, Deppe H, Mohl W, et al. *Comparative real-world effectiveness of ustekinumab versus anti-TNF in Crohn's disease: 12-month maintenance phase results from the prospective, observational RUN-CD study using propensity score adjustment.* J Crohns Colitis. 2025;19(4).
176. Inflammatory Bowel Disease Group CSoGCMA, Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of C. *2023 Chinese national clinical practice guideline on diagnosis and management of Crohn's disease.* Chin Med J (Engl). 2024;137(14):1647-1650.
177. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults.* Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.

178. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020*. J Gastroenterol. 2021;56(6):489-526.
179. Janssen Research & Development LLC. *Note-to-file: 48-Week Clinical Study Report (GALAXI 2; Phase 3). 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. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3 CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. Date: 27 February 2025.* 2025.
180. Janssen Research & Development LLC. *Note-to-file: 48-Week Clinical Study Report (GALAXI 3; Phase 3). 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. GALAXI. A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Study Number: CNTO1959CRD3001; Study Phase: 2/3. CNTO1959 (guselkumab). Indication: Crohn's disease. Date: 27 February 2025.* 2025.
181. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Date: 6 December 2017.* 2017.
182. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 1). 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. Date: 10 December 2018.* 2018.
183. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 2). 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. Date: 13 November 2019.* 2019.
184. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment 4). 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. Date: 21 July 2021.* 2021.
185. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol (Amendment COVID-19). 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.* 2020.
186. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. 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 Date: 12 May 2020. 2020.

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 Crohn Disease/	2258
8	(Crohn* adj1 (disease* or morbus or enteritis)).mp.	6251
9	Ileocolitis.mp.	61
10	(regional* adj (enteritis or enterocolitis or Ileitis or Ileitides)).mp.	55
11	(Terminal adj1 Ileitis).mp.	24
12	(Granulomatous adj1 (Enteritis or Colitis)).mp.	2
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	6256
14	6 and 13	65

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 (13)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12)	
#	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 Crohn Disease/	47255
8	(Crohn* adj1 (disease* or morbus or enteritis)).mp.	70847
9	Ileocolitis.mp.	459
10	(regional* adj1 (enteritis or enterocolitis or Ileitis or Ileitides)).mp.	1212
11	(Terminal adj1 Ileitis).mp.	530
12	(Granulomatous adj1 (Enteritis or Colitis)).mp.	635
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	71510
14	6 and 13	51
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
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	19
30	14 and 28	17
31	29 or 30	21
32	limit 31 to (english or german)	21

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 (12)
#	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 Crohn disease/	123923
9	(Crohn* adj1 (disease* or morbus or enteritis)).mp.	136649
10	Ileocolitis.mp.	741
11	(regional* adj (enteritis or enterocolitis or Ileitis or Ileitides)).mp.	483
12	(Terminal adj1 Ileitis).mp.	693
13	(Granulomatous adj1 (Enteritis or Colitis)).mp.	747
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	137557
15	7 and 14	359
16	random*.tw.	2194274
17	placebo*.mp.	555568
18	double-blind*.tw.	260915
19	16 or 17 or 18	2482748
20	15 and 19	135
21	20 not Medline.cr.	134
22	limit 21 to (english or german)	134

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	<i>clinicaltrials.gov</i>
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	<i>EU Clinical Trials Register</i>
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 [<i>SearchTerm</i>]
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 (172).

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

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

Anhang 4-D1 Tabelle 4-341: 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

Anhang 4-D1 Tabelle 4-342: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
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
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	Studientyp
17	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical KK. 2025 Feb 4. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With	Population

		Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02641730	
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
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 Vial	Population

		Product in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617691	
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
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
40	NCT05784129	Janssen Research & Development L. 2025 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment	Population

		of Participants With Crohn's Disease After Surgical Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05784129	
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	Intervention
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-naïve 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	Population
49	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
50	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
51	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
52	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

53	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	Population
54	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	Vergleichstherapie
55	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
56	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
57	NCT03662542	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03662542	Population
58	NCT04914429	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab (TREMFA) 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
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
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	Population

		Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04533737	
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
83	NCT01848028	Universitätsklinikum 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 Psoriasis. 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
96	NCT06651489	Yale University. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Guselkumab in Treating Hailey Hailey Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651489	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
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	Population
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
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	Population

		Seve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15	
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
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	Population

		(PK) of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003053-42	
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	2018-001510-15	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 G.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15	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
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.	Population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000622-26	
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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002012-31	Population
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 Crohn's 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	Population

		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	
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
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.	Population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000271-36	
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
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
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
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	2023-504743-13	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 Ulcerative Colitis. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504743-13-00?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.	Intervention

		https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504741-32-00?lang=en	
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	Population
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	Population
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
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	Studiendesign
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-naïve 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	Vergleichstherapie
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
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,	Population

	controlled study (HELIOS). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509637-39-00?lang=en	
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>Clinical Trials Information System: Last refreshed on</i>		

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-343 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 4-343 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-343 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALAXI 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Patienten mit moderatem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (MC). Primäres Ziel: Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit moderatem bis schwerem aktiven MC. Wichtige sekundäre Ziele: • Bewertung der Dosiswirkung, um die Dosierung von Guselkumab für die Phase-III-Studien zu bestimmen • Bewertung der Wirksamkeit von Guselkumab hinsichtlich endoskopischer Verbesserung • Bewertung der Pharmakokinetik, Immogenität und Pharmakodynamik, einschließlich der Veränderungen des C-reaktiven Proteins (CRP) und des fäkalen Calprotectins. Hypothese: Guselkumab ist im Vergleich zu Placebo überlegen, um bei Patienten mit moderatem bis schwer aktivem MC eine Reduktion des Baseline <i>Crohn's Disease Activity Index</i> (CDAI) zu induzieren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1:1) Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300), Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein) Verblindung: Doppelte Verblindung Studiendesign: Fünfarmig, parallel, placebo- und aktivkontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch Studienphase: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (10.12.2018) • Klarstellung der Teilnehmerrekrutierung in der Phase-II-Studie (GALAXI 1). Der Sponsor kann

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sich dazu entscheiden, die Rekrutierung von Teilnehmern in die Übergangskohorte zu pausieren oder fortzusetzen, abhängig davon, ob zusätzliche Daten zur Informierung der Dosisentscheidung benötigt werden • Klarstellung, dass das Protokoll gemäß dem ursprünglichen Design durchgeführt wird, in Ländern, in denen dieses Design von der lokalen Gesundheitsbehörde genehmigt wurde, wenn die Rekrutierung in die Übergangskohorte fortgesetzt wird • Klarstellung regulatorischer Anforderungen für wiederholte Nachweise der klinischen Wirksamkeit • Aufgrund regionaler oder länderbezogener Unterschiede bei der Art des QuantiFERON-TB Tests Änderung des QuantiFERON-TB Gold Tests zu QuantiFERON-TB • Klärung zur Sammlung von Biopsieproben für Ileokoloskopie für RNA- und Proteinanalysen, da nicht alle Länder Tests an Biopsieproben erlauben • Klarstellung, dass die Screening-Ileokoloskopie während des ersten Screening-Visite terminiert werden soll. Diese Festlegung stellt sicher, dass die Studienzentren die Video-Koloskopie mindestens 8 Tage vor, aber nicht mehr als etwa 3 Wochen vor der Visite zu Woche 0 planen, um die Randomisierung zu unterstützen • Änderung der Klassifizierung der fäkalen Biomarker und Mikrobiom-Analysen zu Pharmakodynamik- und Biomarker-Analysen • Klärung zur Sammlung von Blutproben für RNA-Analysen, Serum und fäkale Biomarker nur in entsprechenden Ländern gesammelt werden, in denen dies erlaubt ist • Klarstellung zur Anzahl der Studienteilnehmer für die Substudie in Woche 4. Keine Änderung an den geplanten Bewertungen. Das Ziel liegt bei ungefähr 200 Teilnehmern. Es können auch zusätzliche Teilnehmer aufgenommen werden, wenn sie ihr Einverständnis geben • Klarstellung, wie Studienteilnehmer, die die Intervention im häuslichen Umfeld erhalten, ihre Vitalzeichen sowohl in den Studienzentren als auch zu Hause messen • Ergänzender Hinweis zur Bewertung der Injektionsstelle hinzugefügt. Eine Injektionsreaktion ist jede unerwünschte Reaktion an einer beliebigen Injektionsstelle der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		subkutanen (s.c.) Studienintervention. Die Injektionsstellen werden auf Reaktionen überprüft und alle Injektionsreaktionen werden als unerwünschtes Ereignis (UE) dokumentiert • Ergänzender Hinweis zur Stuhlprobe. Stuhlproben, die für die Visite zu Woche 96 benötigt werden, müssen vor dem Beginn der Darmvorbereitung für die geplante Video-Ileokoloskopie für die Visite entnommen werden • Klärung zur Beurteilung des CDAI-Ansprechens zwischen Woche 52 und 80 (inklusive). Es gab keine Änderung an der ursprünglich geplanten Erhebung • Klarstellungen werden bereitgestellt, um den Zeitpunkt des Abbruchs und die entsprechende Anforderung zur Durchführung der Video-Ileokoloskopie anzugeben. Es gibt keine Änderung an den ursprünglich geplanten Bewertungen • Die Anforderung der Video-Ileokoloskopie für Teilnehmer, die nach Woche 48 die Studieneingriffe abbrechen, wird von „erforderlich“ auf „optional“ geändert. Die Studienteilnehmer haben die Prozedur bereits zu Woche 48 abgeschlossen und die geplanten Endpunkte der Endoskopie zu Woche 96 gelten als explorativ • Änderung des endoskopischen Einschlusskriteriums im Protokoll soll die Patientenpopulation mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC genauer definieren: Einschreibung von Teilnehmern mit jeglichen Hinweisen auf Ulzeration in einem der 5 ileokolischen Segmente • Klarstellung darüber, dass die angegebene Dosierung nur für die geplanten Behandlungsgruppen gilt, nicht aber für die Verabreichung von Placebo und die Zuweisung der Behandlungen • Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>, PRO) werden nur in den Ländern durchgeführt, in denen die PRO in der jeweiligen Landessprache verfügbar ist • Aktualisierung des ursprünglich angegebenen Hepatitis-C-Virus (HCV) Ausschlusskriteriums, welches nicht mehr mit der aktuellen Praxis übereinstimmt • Ergänzung eines ausgelassenen Ausschlusskriteriums aus dem ursprünglichen Protokoll. Das Kriterium schließt Teilnehmer mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Allergieimmuntherapie zur Vorbeugung anaphylaktischer Reaktionen aus • Klarstellungen zur Durchführung erneuter Screenings. Einschließlich der zu wiederholenden Tests und der akzeptablen Ergebnisse des vorherigen Screenings, sofern sie den Protokollrichtlinien entsprechen und die Kriterien erfüllen • Klarstellung zu den Verfahren für die Verabreichung der intravenösen (i.v.) und s.c. Studieninterventionen • Es werden Klarstellungen bez. der Vorbereitung des zu prüfenden Arzneimittels gegeben. Die im Protokoll festgelegte Vorbereitungsmethode erfordert das Mischen von mehreren Ampullen und Spritzen • Entfernung des Statements für <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, da die Bewertung von UE in dieser Studie nicht durchgeführt wird und Injektionsstellen- oder Infusionsreaktionen keine verpflichteten Abbruchkriterien sind • Klarstellung darüber, dass der Abbruch der Studienintervention vom Prüfer ernsthaft in Betracht gezogen wird und dass der Prüfarzt bei Bedarf Rücksprache mit dem Monitor halten kann • Klarstellung darüber, dass ein Ereignis von besonderem Interesse und besondere Meldefälle innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme vom Prüfer an den Sponsor gemeldet werden • Aufnahme von Methotrexat in den Appendix. Keine Änderung an den ursprünglich definierten Protokollkriterien. Die spezifischen Kriterien für Methotrexat wurden irrtümlicherweise im originalen Protokoll ausgelassen • Klarstellung darüber, dass zusätzliche Maßnahmen zur Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die auf eine unzureichende Reaktion auf vorherige biologische Behandlungen hinweisen, akzeptabel sein können • Entfernung von Appendix 5 QuantiFERON-TB Gold Test wurde entfernt, da die meisten dieser Informationen bereits im Laborhandbuch der Studienstelle enthalten sind. Daher ist es nicht erforderlich, diese Informationen zusätzlich im Protokoll aufzunehmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung darüber, dass der Prüfer verpflichtet ist, den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki zu folgen 2. Amendment (13.11.2019) • Hinzufügen der Dosierungsschemata von Guselkumab in Phase III • Überarbeitung der in Abbildung 3 abgebildeten Behandlungsgruppen und Dosierungsschemata • Anpassung der Kriterien für das Absetzen der Studienintervention aufgrund von Lebertestabweichungen 3. Amendment (20.10.2020) • Eine Substudie wurde hinzugefügt, um Daten über neue 2-mL-Geräte in GALAXI 1 in der Langzeitanschlussstudie zu sammeln • Für die Phase-III-Studien wurde endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 als wichtiger sekundärer Endpunkt gestrichen und zu den co-primären Endpunkten hinzugefügt. Darüber hinaus wurde endoskopische Remission zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 als wichtige sekundäre Endpunkte hinzugefügt und somit von der Liste der anderen Endpunkte gestrichen • Für die Phase-III-Studien wurde das Einschlusskriterium des <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> (SES-CD) wie folgt überarbeitet: SES-CD ≥ 6 (oder ≥ 4 für Teilnehmer mit isolierter ilealer Erkrankung) • Verwendung des T-SPOT Tests zur Diagnose von Tuberkulose in Japan • Klarstellung, dass der zeitliche Rahmen zur Durchführung einer Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor Woche 0 erforderlich und nicht optional ist • Klarstellung, dass Stuhlproben sowohl in zentralen als auch örtlichen Laboren durchgeführt werden können, jedoch zentrale Labortests bevorzugt werden • Klarstellung, wann eine Video-Ileokoloskopie für Teilnehmer erforderlich ist, die die Studienintervention nach Woche 12, aber vor Woche 48 abbrechen • Klarstellung, dass Biopsieproben von Ileokoloskopien als Teil einer Studienabbruch-Visite erforderlich sind 4. Amendment (21.07.2021) • Die Laufzeit der Langzeitanschlussstudie wurde für alle Teilnehmer der GALAXI-Studien von 2 auf 4 Jahre verlängert, sodass die Gesamtdauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studienteilnahme pro Teilnehmer bis zu 5 Jahre beträgt. Sie bietet den Teilnehmern eine längere Behandlungsdauer und ermöglicht die Bewertung langfristiger Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab • Informationen über die Auswirkungen von COVID-19 zur Durchführung von Studien während der Corona-Pandemie hinzugefügt • Klarstellung, dass der aktuelle Hämatokritwert, der während des Untersuchungszeitraums ermittelt wird, zur Berechnung des CDAI verwendet wird • Klarstellung darüber, dass nur Teilnehmer, die die Guselkumab-Dosis alle 4 Wochen (q4w) erhalten, für die Teilnahme an der <i>Real-Life-Patient-Handling</i> (RLPH) Substudie berechtigt sind • Klarstellung, dass mindestens eine Unverträglichkeit gegenüber biologischer Therapie nachgewiesen werden muss, wobei die zugelassene Mindestdosis für MC angewendet werden sollte • Auf Basis aktueller Richtlinien wurde die festgelegte Zeitspanne für den Nachweis von HCV-RNA gemäß den Vorgaben zur erneuten HCV-Testung bei behandelten und unbehandelten Patienten angepasst • Aktualisierung der Induktions- und Erhaltungsdosierung von Vedolizumab, um die s.c. Dosierung einzuschließen, die in der Europäischen Union zugelassen ist • Klarstellung, dass der Sponsor der Studie die Überprüfung vordefinierter erwarteter Ereignisse beenden kann, sobald die Studie entblindet ist • Änderungen wurden vorgenommen, um den Fragebogen zur Gerätenutzung während der Langzeitanschlussstudie zuzulassen, falls ein Teilnehmer zunächst nicht die Eigeninjektion, während der RLPH-Substudie gewählt hat. Dies ermöglicht die Erfassung wichtiger Daten zur Benutzererfahrung und -bewertung • Der Name des Toxins <i>Clostridium difficile</i> wurde gemäß der neuen Nomenklatur aktualisiert • Änderungen an der Nummerierung der Einschluss- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um deutlich anzuzeigen, welche Kriterien in welcher vorherigen Protokolländerung verändert wurden 5. Amendment (12.07.2022)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Stichprobengröße wurde anhand der Ergebnisse von GALAXI 1 zu Woche 48 neu bewertet und von ursprünglich 1.540 auf 980 Teilnehmer reduziert. Die neue Stichprobengröße bietet ausreichende Power für die globalen und regionalen co-primären Endpunkte, regionale wichtige sekundäre Endpunkte im Vergleich zu Placebo und eine angemessene Anzahl von Teilnehmern, um die Sicherheit von Guselkumab bei MC zu bewerten • Die Populationen für die Analyse wurden geändert, um nur noch Teilnehmer einzuschließen, die die Kriterien für den Einschluss nach SES-CD erfüllen, die in Protokoll-Amendment 3 modifiziert wurden und mit den globalen und regionalen Richtlinien zur Definition eines moderaten bis schweren MC übereinstimmen • Die ursprünglichen co-primären Endpunkte wurden beibehalten und in regionale co-primäre Endpunkte umbenannt • Die wichtigen sekundären Endpunkte wurden aktualisiert und in globale wichtige sekundäre Endpunkte umbenannt • Änderungen und Ergänzungen der Endpunkte, die als Global aufgeführt sind, stimmen mit den Ratschlägen der Gesundheitsbehörde überein, die nach Woche 48-Datenbankschluss der Phase-II-Studie (GALAXI 1) eingeholt wurden • Zu den regionalen Endpunkten wurden wichtige sekundäre Endpunkte hinzugefügt, um Endpunkte zur Langzeit-Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zu berücksichtigen • Eine alternative Definition der endoskopischen Remission für die globalen Endpunkte wurde ebenfalls von den Gesundheitsbehörden akzeptiert • Nicht-Unterlegenheitsanalysen wurden aus den Analysen der wichtigen sekundären Endpunkte entfernt • Ergänzende Informationen zur Auswaschdauer, welche nicht notwendig ist, wenn sich aus Tests ergibt, dass das vorherige Biologikum abgebaut ist • Aktualisierte Handhabung mit potenziell falsch positiven Ergebnissen bei initialen Tuberkulose-Untersuchungen, um mit den aktuellen Richtlinien zur Bewertung von Tuberkulose konsistent zu sein • Hinzunahme von IL-23 (IL: Interleukin) zur Liste der verbotenen Begleitmedikationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männer und Frauen (basierend auf ihren reproduktiven Organen und Funktionen), die zum Zeitpunkt der informierten Zustimmung ≥ 18 Jahre alt sind • MC oder fistulierender MC von mindestens 3-monatiger Dauer (entspricht einem Minimum von 12 Wochen) mit Kolitis, Ileitis oder Ileokolitis, der in der Vergangenheit durch Radiografie, Histologie und/ oder Endoskopie bestätigt wurde • Klinisch aktiver MC, definiert als ein Baseline CDAI-Score ≥ 220, aber ≤ 450 und entweder a. Eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) >3, basierend auf der ungewichteten Komponente des CDAI „Anzahl des flüssigen oder weichen Stuhls“ oder b. Ein Durchschnittlicher täglicher Bauchschmerz (<i>Abdominal Pain</i>, AP) >1, basierend auf der ungewichteten Komponente des CDAI „Bauchschmerzen“ • Endoskopische Evidenz für aktiven ileokolischen MC mit einem Screening-SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Teilnehmer mit isolierter ilealer Krankheit), basierend auf dem Vorhandensein von Ulzerationen in mindestens einem der 5 ileokolischen Segmente, was zu den folgenden spezifischen Ulzerationskomponentenscores führt a. Ein Mindestscore von 1 für die Komponente „Größe der Ulzeration“ und b. Ein Mindestscore von 1 für die Komponente „ulzerierte Oberfläche“ • Vorherige oder aktuelle Medikation für MC muss mindestens eine der folgenden enthalten: a. Aktuelle Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat) und/ oder Immunmodulatoren (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexat) oder b. Vorgeschichte des Versagens, auf mindestens 1 der folgenden Therapien (Non-Response oder Unverträglichkeit): orale Kortikosteroide (einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat) oder Immunmodulatoren (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexat) oder ○ Eine Non-Response auf Kortikosteroide ist definiert als ein unzureichendes Ansprechen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Beclomethason dipropionat über mind. 4 Wochen. ○ Eine Non-Response auf 6-MP, AZA oder MTX 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 oder 25 mg/Woche (intramuskulär oder s.c.) MTX bzw. der höchsten verträglichen Dosis bei Leukopenie/erhöhten Leberenzymen/Übelkeit oder der mittels Bluttest ermittelten bestätigt therapeutisch wirksamen Dosis. 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. c. Vorgeschichte von Kortikosteroidabhängigkeit (d. h. Unfähigkeit, Kortikosteroide erfolgreich abzusetzen, ohne dass die Symptome von MC zurückzukehren) oder ○ 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. d. Hat zuvor ein initial unzureichendes Ansprechen, oder eine Unverträglichkeit auf mindestens eine für die Behandlung des MC zugelassene Biologikatherapie (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Vedolizumab oder zugelassene Biosimilars

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für diese Wirkstoffe) mit mindestens der minimalen zugelassenen Dosis gezeigt oder das Ansprechen unter kontinuierlicher Therapie verloren haben (sekundäre Non-Responder). ○ Ein initiales unzureichendes Ansprechen ist definiert als: Anhaltende Symptome und Anzeichen des MC trotz Behandlung mit 1) Infliximab (2 bzw. 3 Dosen von ≥ 5 mg/kg) oder 2) Adalimumab (160 mg gefolgt von einer Dosis von ≥ 80 mg ODER 80 mg gefolgt von einer Dosis von ≥ 40 mg) oder 3) Certolizumab pegol (2 bzw. 3 Dosen von ≥ 400 mg) oder 4) Vedolizumab (mindestens 2 und bis zu 4 Dosen jeweils 300 mg i.v.) ○ Der Verlust des Ansprechen unter kontinuierlicher Therapie ist definiert als: Ansprechen auf die Induktionstherapie UND anhaltende Symptome und Anzeichen des MC trotz Behandlung mit 1) Infliximab (Dosis von ≥ 5 mg/kg) oder 2) Adalimumab (Dosis von ≥ 40 mg) oder 3) Certolizumab pegol (Dosis von ≥ 400 mg) oder 4) Vedolizumab (Dosis von ≥ 300 mg i.v. oder ≥ 108 mg s.c.) ○ Eine Unverträglichkeit ist definiert als Reaktionen, die eines von 3 Kriterien erfüllen: 1) signifikante akute Infusions-/Verabreichungsreaktion; 2) signifikante verzögerte Infusions-/Verabreichungsreaktion (bspw. Serum-krankheitsähnliche Reaktionen) oder 3) signifikante Injektionsreaktionen. Es muss außerdem ein Zusammenhang mit der Verabreichung des jeweiligen Wirkstoffs festgestellt worden sein. ○ Es muss in jedem dieser Fälle dem Prüfarzt außerdem eine ausreichende Dokumentation des Nicht-ansprechens/Verlust des Ansprechens/der Unverträglichkeit vorliegen, aus der bspw. die verwendeten Dosierungen, der Zeitpunkt (Datum) des Therapieversagens bzw. -abbruchs sowie ggf. der persistierenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsaktivität hervorgeht. Akzeptiert werden bspw. Patientenakten, Arztbriefe, Überweisungsformulare oder Versicherungsdokumente. • Befolgung der Vorgaben zur gleichzeitigen Medikation zur Behandlung von MC a. Orale 5-Aminosalicylsäure-Verbindungen in stabilen Dosen seit 2 Wochen oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein b. Orale Kortikosteroide in einer Prednison-Äquivalenzdosis von höchstens 40 mg/Tag oder 9 mg/Tag Budesonid oder 5 mg/Tag Beclomethasondipropionat und stabile Dosierung seit mindestens 2 Wochen; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein c. Konventionelle Immunmodulatoren (d. h. Azathioprine, 6-Mercaptopurine oder Methotrexat) seit mindestens 12 Wochen und stabile Dosis seit mindestens 4 Wochen; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 4 Wochen abgesetzt worden sein d. Wenn Antibiotika als primäre Behandlung einer MC erhalten werden, müssen die Dosen seit mindestens 3 Wochen stabil sein; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 3 Wochen abgesetzt worden sein e. Wenn enterale Ernährung als primäre Behandlung für MC erhalten wird, muss sie seit mindestens 2 Wochen durchgeführt werden; oder wenn kürzlich abgesetzt, muss sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening a. Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl b. Weiße Blutkörperchen $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ c. Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ d. Blutplättchen $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ e. Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl f. Die Konzentrationen von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase müssen ≤ 2-fach über der oberen Normgrenze des Labors sein, das den Test durchführt. g. Direktes (konjugiertes) Bilirubin $< 1,0$ mg/dl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulosestests • Die Verwendung von Verhütungsmitteln zur Empfängnisverhütung durch Männer oder Frauen sollte im Einklang mit den lokalen Vorschriften hinsichtlich der akzeptablen Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien stehen. Die Versagensraten bei typischer Verwendung können sich von denen bei konsequenter und richtiger Anwendung unterscheiden • Frauen im gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Studie einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen • Zustimmung, während der Studienintervention bis 16 Wochen nach der letzten Dosis geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu verwenden und auf eine Spende von Ei- oder Samenzellen zur Fortpflanzung zu verzichten • Bereitschaft und Fähigkeit, alle vorgeschriebenen Vorgaben zu erfüllen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Absolvieren von Bewertungen, Einhaltung des Besuchsplans und Beachtung der Einschränkungen des Lebensstils • Unterschiedenes Informationsblatt zur Einwilligung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF), in dem angegeben ist, dass der Teilnehmer den Zweck und die für die Studie erforderlichen Verfahren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen • Unterschiedenes separates ICF, in dem der Teilnehmer sich einverstanden erklärt, eine optionale DNA-Probe für die Forschung zur Verfügung zu stellen (sofern die örtlichen Vorschriften dies zulassen). Die Ablehnung der Zustimmung zur optionalen DNA-Forschungsprobe schließt eine Teilnahme an der Studie nicht aus <u>Ausschlusskriterien:</u> • Komplikationen bei MC, wie symptomatische Strikturen oder Stenosen, Kurzdarmsyndrom oder jegliche weitere Ausprägungen, die eine Operation erfordern könnten, die Verwendung des CDAI zur Bewertung der Therapieantwort oder die Beurteilung der Wirkung von Guselkumab oder Ustekinumab beeinträchtigen könnten • Verdacht auf oder das Vorliegen eines Abszesses • Innerhalb der letzten 6 Monate eine Darmresektion oder eine intraabdominale oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		andere größere Operation innerhalb von 12 Wochen vor Baseline • Vorhandensein eines Stomas • In den letzten 4 Monaten eine Untersuchung, die positiv auf ein Enteropathogen, einschließlich Clostridioides difficile, getestet wurde, es sei denn eine wiederholte Untersuchung ist negativ und es sind keine Anzeichen einer aktiven Infektion mit dem Pathogen vorhanden • Erhalt einer der folgenden Medikamente und Therapien a. i.v. Kortikosteroide, die innerhalb von 3 Wochen vor Baseline erhalten wurden b. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil, die innerhalb von 8 Wochen vor Baseline erhalten wurden c. 6-Thioguanin, das innerhalb von 4 Wochen vor Baseline erhalten wurde d. Biologische Wirkstoffe 1. TNF-alpha-Inhibitor-Therapie (TNF: Tumornekrosefaktor), die innerhalb von 8 Wochen vor dem Baseline erhalten wurde 2. Vedolizumab, das innerhalb von 12 Wochen vor Baseline erhalten wurde 3. Ustekinumab, das innerhalb von 16 Wochen vor Baseline erhalten wurde 4. Andere immunmodulatorische biologische Wirkstoffe, einschließlich zugelassener und untersuchter biologischer Wirkstoffe, die innerhalb von 12 Wochen vor Baseline oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Baseline, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, erhalten wurden e. Jegliche untersuchungstypische Intervention, die innerhalb von 4 Wochen vor Baseline oder innerhalb von 6 Halbwertszeiten der Baseline, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, erhalten wurde f. Nicht-autologe Stammzelltherapie, Natalizumab, Efalizumab oder biologische Wirkstoffe, die B- oder T-Zellen entleeren g. Behandlung mit Apherese oder totaler parenteraler Ernährung bei MC innerhalb von 3 Wochen der Baseline • Erhalt eines Biologikums, welches direkt gegen IL-12/23 oder IL-23 gerichtet ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Briakinumab, Brazikumab, Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorgeschichte einer chronischen oder wiederkehrenden Infektionskrankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf chronische Niereninfektion, chronische Lungeninfektion, wiederkehrende Harnwegsinfektion oder offene, abfließende oder infizierte Hautwunden oder Geschwüre • Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten Infektion. Vorliegende nicht ernsthafte Infektionen müssen nach Ermessen des Prüfers nicht als Ausschlusskriterium betrachtet werden • Vorgeschichte schwerwiegender Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Gabe von i.v. Antibiotika erforderte, innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Herpes Zoster innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Vorgeschichte einer latenten oder aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmose oder Kokzidioidomykose, vor dem Screening. Teilnehmer mit radiographischem Nachweis einer möglichen vorherigen Histoplasmose oder Kokzidioidomykose werden ausgeschlossen • Thorax-Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention, die eine Auffälligkeit im Sinne einer bösartigen Erkrankung oder einer aktuell aktiven Infektion, einschließlich Tuberkulose nahelegt • Eine aktuelle oder vergangene Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder klinisch bedeutsame opportunistische Infektionen • Vorliegen eines positiven Tests auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) • Teilnehmer, die seropositiv auf Antikörper gegen das HCV sind, sofern nicht einer der folgenden Bedingungen erfüllt ist: a. Erfolgreiche Behandlungsgeschichte und ein negativer HCV-RNA-Test beim Screening oder b. Obwohl seropositiv, liegt ein negativer HCV-RNA-Test mindestens 12 Wochen vor dem Screening und ein negativer HCV-RNA-Test beim Screening vor • Vorliegen eines positiven Tests auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffs (Viren oder Bakterien) innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhalt eines Impfstoffs mit dem Bakterium <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening • Aktuelle Malignität oder anamnestisch bekannte Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme von nichtmelanozytärem Hautkrebs oder zervikalem Carcinoma in situ, jeweils bei adäquater Therapie und seit mindestens 3 Monaten vor erster Verabreichung der Studienintervention keine Anzeichen eines Rezidivs zeigt) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit • Präsenz einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Erkrankung der Nieren-, Harnwegs-, Leber-, hämatologischen, endokrinen, kardialen, vaskulären, pulmonalen, rheumatologischen, neurologischen, psychiatrischen oder metabolischen Störungen oder entsprechenden Anzeichen und Symptomen • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation >12 Wochen vor der Untersuchung) • Schlechte Verträglichkeit oder unzureichender venöser Zugang, um multiple Venenpunktionen durchzuführen • Bekannter Substanzmissbrauch im Sinne der 5. Auflage des <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> innerhalb von 12 Monaten vor Baseline • Instabile suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten gemäß <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) innerhalb der letzten 6 Monate • Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber Guselkumab oder Ustekinumab oder deren Hilfsstoffe • Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die im Zeitraum der Studie oder 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen • Aktuelle Teilnahme oder Teilnahmeabsicht an einer anderen Studie, die ein Prüfpräparat oder eine Behandlungsmethode testet • Der Prüfarzt oder Sponsor ist der Meinung, dass die Teilnahme an der Studie aufgrund des Zustands des Studienteilnehmers nicht im besten Interesse dessen Wohlbefindens wäre oder die im Protokoll definierten Erhebungen einschränken, verhindern oder verzerren könnte • Angestellte des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dieser Studie oder anderen Studien unter Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienmitglieder von Angestellten des Prüfarztes • Vorherige Allergie-Immuntherapie zur Prävention anaphylaktischer Reaktionen • COVID-19 Infektion in den 6 Wochen vor Baseline (bestätigte Infektion, Verdacht oder enger Kontakt zu einer mutmaßlich infizierten Person)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, LCC. Die Studie wurde an 128 Studienzentren in 32 Ländern durchgeführt: Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Australien (1), Belarus (4), Belgien (1), Bosnien und Herzegowina (2), Deutschland (4), Frankreich (8), Georgien (3), Griechenland (1), Israel (2), Italien (4), Japan (16), Jordanien (2), Kanada (2), Korea (6), Kroatien (1), Lettland (1), Libanon (1), Litauen (2), Malaysia (2), Mazedonien (1), Neuseeland (1), Österreich (1), Polen (13), Russland (9), Serbien (5), Slowakei (2), Spanien (3), Taiwan (1), Tschechische Republik (3), Türkei (4), Ukraine (3), USA (19)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer werden nach einem 1:1:1:1:1 Randomisierungsschema einer von fünf Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe I (Guselkumab): • Guselkumab 1200 mg i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 • Zu Woche 12 setzen die Teilnehmer die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. zur Erhaltung q4w bis Woche 44 fort Gruppe II (Guselkumab): • Guselkumab 600 mg i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 • Zu Woche 12 setzen die Teilnehmer die Behandlung mit Guselkumab 200 mg s.c. zur Erhaltung q4w bis Woche 44 fort Gruppe III (Guselkumab): • Guselkumab 200 mg i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 • Zu Woche 16 setzen die Teilnehmer die Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. zur Erhaltung alle 8 Wochen (q8w) bis Woche 40 fort Gruppe IV (Aktive Kontrolle - Ustekinumab):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine einzelne i.v. Ustekinumab Induktionsdosis in Woche 0, die etwa 6 mg/kg entsprechen • Zu Woche 8 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab s.c. (90 mg q8w) bis Woche 40 ○ Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg) ○ Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg und ≤85 kg) ○ Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg) Gruppe V (Placebo oder Ustekinumab Cross-over): • Placebo i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 • Zu Woche 12 setzen die Teilnehmer die Behandlung entsprechend ihrem klinischen Ansprechen fort: ○ <u>Patienten mit Ansprechen auf Placebo:</u> Setzen die Placebo-Behandlung q4w von Woche 12 bis Woche 44 fort ○ <u>Patienten mit Nichtansprechen auf Placebo:</u> Erhalten eine einzelne Ustekinumab i.v. Induktionsdosis zu Woche 12 (gewichtsbasierte i.v. Dosen, die etwa 6 mg/kg entsprechen). Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab (90 mg s.c.) q8w bis Woche 44
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: • Änderung des CDAI-Scores zu Baseline zu Woche 12 Wichtige sekundäre Zielkriterien: • Klinische Remission zu Woche 12 (definiert als CDAI-Score <150) • Klinisches Ansprechen zu Woche 12 (definiert als ≥100-Punkte-Reduktion von Baseline im CDAI-Score oder CDAI-Score <150) • PRO-2 Remission zu Woche 12 (definiert als ein durchschnittlicher AP-Score ≤1 und ein durchschnittlicher täglicher SF-Score ≤3 sowie keine Verschlechterung von AP oder SF im Vergleich zu Baseline) • Klinische Biomarker Reaktion zu Woche 12 (klinische Reaktion basierend auf dem CDAI-Score und einer Reduktion von ≥50% im CRP- oder fäkalen Calprotectinwert im Vergleich zu Baseline) • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 (definiert als seine Verbesserung von mindestens 50% des SES-CD-Scores oder ein SES-CD-Score von ≤2 im Vergleich zu Baseline) Sicherheitsparameter:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• UE • Bewertung der Tuberkulose und andere Infektionsbeurteilungen • Klinische Laborbluttests (Blutbild und Serumchemie) • Vitalparameter • Beurteilung der Suizidalität • Überprüfung der Begleitmedikation • Allergische Reaktionen Erhebungsmethoden und Zeitpunkte: Hinweise: • Screening • Woche 0 entspricht der Baseline • Die Erhebung bei Abbruch der Studienintervention (<i>study intervention discontinuation visit, (SID)</i>) sollte zum Zeitpunkt des Abbruchs durchgeführt werden. • Die Erhebung finale Wirksamkeits -und Sicherheitserhebung (<i>final efficacy and safety follow-up visit, (FES)</i>) sollte etwa 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt werden. Sicherheit: <u>Vitalzeichen:</u> • Screening: Vor jeder i.v. Infusion, ungefähr alle 30 Minuten während der Infusion und für 1 Stunde in etwa alle 30 Minuten sowie vor und ungefähr 30 Minuten nach der letzten s.c. Injektion werden Körpertemperatur, Puls, Atemfrequenz und Blutdruck gemessen werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Schwangerschaftstest (Urin):</u> • Screening: Bei weiblichen Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter vor jeder Verabreichung der Studienintervention durchgeführt werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Tuberkulose und andere Infektionen:</u> • Screening: Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie der Verdacht auf Tuberkulose besteht, soll eine Röntgenaufnahme der Brust und ein QuantiFERON-TB Test (oder ein T-SPOT-Test in Japan) durchgeführt werden. Zusätzlich kann ein Tuberkulin-Hauttest erforderlich werden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wenn der QuantiFERON-TB- Test in einem Land nicht zugelassen ist. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Beurteilung der Injektionsstelle:</u> • Screening: Die Injektionsstellen werden auf Reaktionen untersucht und jede Injektionsstellenreaktion wird als UE erfasst. • Woche 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>C-SSRS:</u> • Screening: Das Ausfüllen des C-SSRS sollte die erste Erhebung nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung sein und sollte vor jeglichen anderen Tests, Prozeduren oder anderen Konsultationen durchgeführt werden, um zu vermeiden, dass die Wahrnehmung des Teilnehmers beeinflusst wird. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Wirksamkeit: <u>CDAI, BSFS, AP-NRS (BSFS: Bristol Stool Form Scale; NRS: Numeric Rating Scale):</u> • Screening: Zur Verfügungstellung des Patiententagebuchs und Training zum Ausfüllen. Um den CDAI-Score zu Woche 0 zu berechnen, müssen während der Screeningperiode an mindestens 7 Tagen Werte dokumentiert werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Gewicht:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Fisteln:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Video Ileo-Koloskopie:</u> • Screening: Um eine Beeinträchtigung der Sammlung der CDAI-Daten für Woche 0 zu vermeiden, wird die Screening-Endoskopie mindestens 8 Tage, aber nicht mehr als ca. 3 Wochen vor Woche 0 durchgeführt. • Woche 4 (optional), 12, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>Stuhlprobe:</u> • Screening: Wenn Stuhlproben zum Zeitpunkt der Screening-Ileokoloskopie entnommen werden, müssen sie vor Beginn der Darmvorbereitung gesammelt werden. • Woche 0 (nicht erforderlich, wenn die Probe innerhalb 2 Wochen vor Woche 0 gesammelt wurde), 4*, 8, 12*, 24, 48* • SID-Visite (wenn zutreffend) * Stuhlproben müssen vor Beginn der Vorbereitung für die Videokoloskopie entnommen werden <u>CRP:</u> • Screening • Woche 0 (nicht erforderlich, wenn die Probe bereits innerhalb von 2 Wochen nach der Visite zu Woche 0 entnommen wurde), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) PROs: <u>PGIS, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue Short Form 7a (PGIS: Patient Global Impression of Severity; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System):</u> • Woche 0, 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L):</u> • Woche 0, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>PGIC (PGIC: Patient Global Impression of Change):</u> • Woche 8, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>Gesundheitsökonomie:</u> <u>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease (WPAI-CD):</u> • Woche 0, 12, 24, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborbewertung: <u>Hämatologie und Klinische Chemie:</u> • Screening: Laboruntersuchungen zu Woche 0 sind nicht erforderlich, wenn Screening-Laboruntersuchungen innerhalb von 2 Wochen vor der Visite zu Woche 0 durchgeführt wurden. • Woche 0 (nicht erforderlich, wenn Screening-Laboruntersuchungen innerhalb von 2 Wochen vor der Visite zu Woche 0 durchgeführt wurden), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Laufende Teilnehmerüberprüfung <u>Begleitmedikation:</u> • Screening: Die Dokumentation der Begleitmedikationen sollte nach Unterschreiben der Einverständniserklärung erfolgen und während der Screeningperiode fortgesetzt werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>UE:</u> • Screening: Das berichten der UE sollte nach Unterschreiben der Einverständniserklärung beginnen und während der Screeningperiode fortgesetzt werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Mit MC assoziierte Hospitalisierungen und Operationen:</u> • Woche 0, 4 (optional), 8, 12 (Ileokoloskopie nicht enthalten), 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 (Ileokoloskopie nicht enthalten) • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße basiert auf Überlegungen zur statistischen Teststärke (sowohl für die Entscheidungskohorte zur Initialdosis als auch für die gesamte Phase-II-Population) und dem Ziel,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Induktions- und Erhaltungsregime zur bestätigenden Bewertung in Phase III auszuwählen. • Mittlere CDAI-Reduktionen von der Ausgangslage zu Woche 12 liegen in der hohen Guselkumab i.v. Induktionsdosisgruppe bei etwa 105-115 im Vergleich zu etwa 45-50 in der Placebogruppe, mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 100 • Für die Entscheidungskohorte zur Initialdosis werden 50 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe (insgesamt 250 Teilnehmer) eine Teststärke von über 80% liefern, um einen Behandlungsunterschied zwischen der hohen Guselkumab i.v. Induktionsdosisgruppe und der Placebogruppe FES-Visitetzustellen • Für die Gesamtpopulation der Phase-II-Studie ergibt sich basierend auf der Mindestanzahl an Teilnehmern (70 pro Behandlungsgruppe und insgesamt 350) eine Teststärke von über 90% für die Veränderung des CDAI-Scores von der Ausgangslage zu Woche 12 und über 85% für eine klinische Remission zu Woche 12, unter der Annahme von klinischen Remissionsraten von etwa 12-15% für Placebo und etwa 35-40% für die hohe Guselkumab i.v. Induktionsdosis zu Woche 12
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für GALAXI 1 sind zwei Interimsanalysen geplant: • Die erste Interimsanalyse wird nach Abschluss der ersten 250 randomisierten Studienteilnehmer in GALAXI 1 die Visite zu Woche 12 abgeschlossen oder vor der Woche 12 die Studienteilnahme beendet haben. Das Ziel der Interimsanalyse besteht darin, die Auswahl der Induktions- und Erhaltungsdosen von Guselkumab zu unterstützen, die in Phase III evaluiert werden. • Die zweite Interimsanalyse findet statt, wenn alle Studienteilnehmer die initiale Dosisentscheidung mit N= 250 Woche 24 erreicht haben oder diese vor Woche 24 die Studienteilnahme beendet haben Zu jedem Zwischenanalysezeitpunkt werden alle verfügbaren Daten aus sowohl der Entscheidungskohorte zur Anfangsdosis als auch der Übergangskohorte analysiert, einschließlich etwaiger Daten über die 12. Woche hinaus. Zusätzliche Datenübertragungen und Analysen können bei Bedarf zu anderen Zeitpunkten durchgeführt werden, um die Dosisentscheidung für Phase III zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • Initiierung von Medikation/Therapie, die im Studienprotokoll verboten wurde • Der Studienteilnehmer hatte eine mit MC verbundene Operation, die auf eine fehlende Wirksamkeit der Studienintervention hinwies oder die zukünftige Fähigkeit zur Bewertung der Wirksamkeit mit Hilfe des CDAI oder anderer Instrumente, die für den Nachweis von Wirksamkeitsendpunkten erforderlich sind, ausschloss • Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während der Studie • Rückzug der Zustimmung der Verabreichung der Studienmedikation • Entwicklung einer systemischen opportunistischen Infektion • Der Studienteilnehmer konnte die Tuberkulose-Screening-Kriterien nicht erfüllen • Der Studienteilnehmer war nicht in der Lage, den Studienbesuchsplan einzuhalten oder den Protokollanforderungen nachzukommen • Entwicklung einer schweren allergischen Reaktion oder einer serumähnlichen Krankheit nach der Verabreichung der Studienintervention • Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen, die nicht vorübergehend sind und nicht durch andere Ursachen erklärt werden können • Diagnose eines bösartigen Tumors (mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalisierten Basalzellkarzinomen der Haut, die behandelt wurden und bei denen es keinerlei Hinweise auf verbleibende Erkrankungen gibt) • Der Untersuchungsbeauftragte glaubt, dass es aufgrund von Sicherheitsaspekten das Beste für den Teilnehmer ist, die Teilnahme an der Studie zu beenden Studienteilnehmer werden aus den folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen: • Lost to follow-up • Rücknahme der Zustimmung • Entscheidung des Sponsors • Tod Bei Ausscheiden eines Studienteilnehmers vor Ende der Studie muss der Grund für das Ausscheiden im <i>Electronic Case Report Form</i> (eCRF) und im Quelldokument dokumentiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Teilnehmer werden zufällig einer von fünf Behandlungsgruppen zugewiesen, basierend auf einer vorab vom Sponsor oder unter deren Aufsicht erstellten computergenerierten Randomisierungsliste. Die Zuweisung erfolgt über ein zentrales Randomisierungszentrum unter der Verwendung eines interaktiven Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt (Randomisierungsverhältnis 1:1:1:1:1). Es findet eine Stratifizierung statt nach: • CDAI-Score zu Baseline (≤ 300 oder > 300) • Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein)
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: Die Zuweisung erfolgt zentral zu Woche 0 über das IWRS. Allocation Concealment: Der Investigator hat keinen Zugang zu den Randomisierungscodes. Die Randomisierungscodes werden im IWRS verwaltet, das über die Funktion verfügt, dem Prüfer die Möglichkeit zu geben, die Verblindung der Behandlung für einen bestimmten Teilnehmer aufzuheben. Der Anfragende muss seine oder ihre Nutzeridentifikation und persönliche Identifikationsnummer nutzen, wenn das IWRS kontaktiert wird und erhält daraufhin die relevanten Informationen zum Studienteilnehmer, um diesen eindeutig zu identifizieren. Durchführung der Zuteilung: Es wird das IWRS verwendet, welches für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode zuweist, der die Behandlungszuweisung und die entsprechenden Studieninterventionskits für den Teilnehmer FES-Visitetlegt.
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 basiert auf einem vor den Studien vom Sponsor erstellten und/oder unter dessen Aufsicht erstellten Zufallsverteilungsplan. Das IWRS weist einen eindeutigen Behandlungscode zu, der über die Behandlungszuweisung und die Übereinstimmung mit den Studieninterventionskits des Teilnehmers entscheidet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Jede aktive Studienintervention und ihr entsprechendes Placebo werden in ihrem Erscheinungsbild identisch sein. Daten, die das Behandlungszuweisung enthüllen könnten, werden mit großer Sorgfalt behandelt, um sicherzustellen, dass die Verblindung intakt bleibt und mögliche Verzerrungen minimiert werden. Dies beinhaltet möglicherweise spezielle Vorkehrungen wie die Trennung dieser Daten vom Zugriff der Untersucher, des klinischen Teams oder anderer Personen bis zur Entblindung der Studie. Außerdem werden Placebo-Verabreichungen durchgeführt, um die Verblindung während der gesamten Studiendauer aufrechtzuerhalten. Die Teilnehmer aller Behandlungsgruppen in der 12. Woche werden auf ihren klinischen Reaktionsstatus untersucht. Der Sponsor ist bis zu Woche 48-Datenbankschluss verblindet. Eine begrenzte Anzahl von Mitarbeitern des Sponsors wird jedoch in der Woche 12-Datenbankabschluss für eine Dosierungsentscheidung entblindet, nachdem die 250 randomisierten Teilnehmer entweder die Visite der Woche 12 abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme vor der Woche 12 beendet haben. In der 48. Woche wird die Behandlungszuordnungsinformation für alle Teilnehmer entblindet und dem Sponsor zur Analyse zur Verfügung gestellt. Die Identifizierung des Personals, das Zugang zu den entblindeten Teilnehmerdaten auf Personenebene zum Zeitpunkt jedes Datenbankschlusses haben wird, wird vor der Entblindung dokumentiert. Die nach Baseline durchgeführten Ergebnisse der CRP- und fäkalen Calprotectin-Tests des Zentrallabors werden für die Prüfstellen verblindet. Die Ermittlungsstellen und Standortüberwacher (Monitore) bleiben gegenüber individuellen Teilnehmerbehandlungen uninformatiert
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	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. Die aktiv wirksame Studienintervention und das entsprechende Placebo sehen jeweils identisch aus.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden Für die primären und sekundären Endpunkte werden Vergleiche zwischen jeder Gruppe, die Guselkumab oder Placebo erhalten hat, durchgeführt. Primäre Wirksamkeitsanalyse Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf dem Full Analysis Set, definiert als alle Teilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Interventionsstudie in GALAXI 1 erhalten haben. Der primäre Endpunkt, die Veränderung des CDAI-Scores ab der Baseline bis zu Woche 12, wird mithilfe eines Mixed-Model-Ansatzes für wiederholte Messungen analysiert. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse Die sekundären Endpunkte der klinischen Remission, der klinischen Ansprechrate und des klinischen-Biomarker-Ansprechens zu Woche 12 werden zwischen jeder Guselkumab-Dosisgruppe und der Placebogruppe mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests (zweiseitig) verglichen. Die Gruppen werden dabei nach dem Ausgangswert des CDAI-Scores (≤ 300 oder > 300) und dem Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein) stratifiziert. Der Signifikanzniveau beträgt 0,05. Das endoskopische Ansprechen in der Woche 12 wird zwischen jeder Guselkumab-Dosisgruppe und der Placebogruppe mithilfe des CMH-Tests (zweiseitig) verglichen. Die Gruppen werden dabei nach dem SES-CD-Score (≤ 12 oder > 12) und dem Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein) stratifiziert. Der Signifikanzniveau beträgt 0,05. Eine multiple Testverfahren wird angewendet, um den Typ-1-Fehler bei $\alpha=0,05$ (zweiseitig) über die primären und wichtigen sekundären Endpunkte zu kontrollieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert: Demografische Merkmale • Alter ($\leq$ Medianalter, $>$ Medianalter) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit • Gewicht bei Baseline (Median, Quartile) • Geografische Region (Asien, Osteuropa, Nordamerika, Rest der Welt) Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika

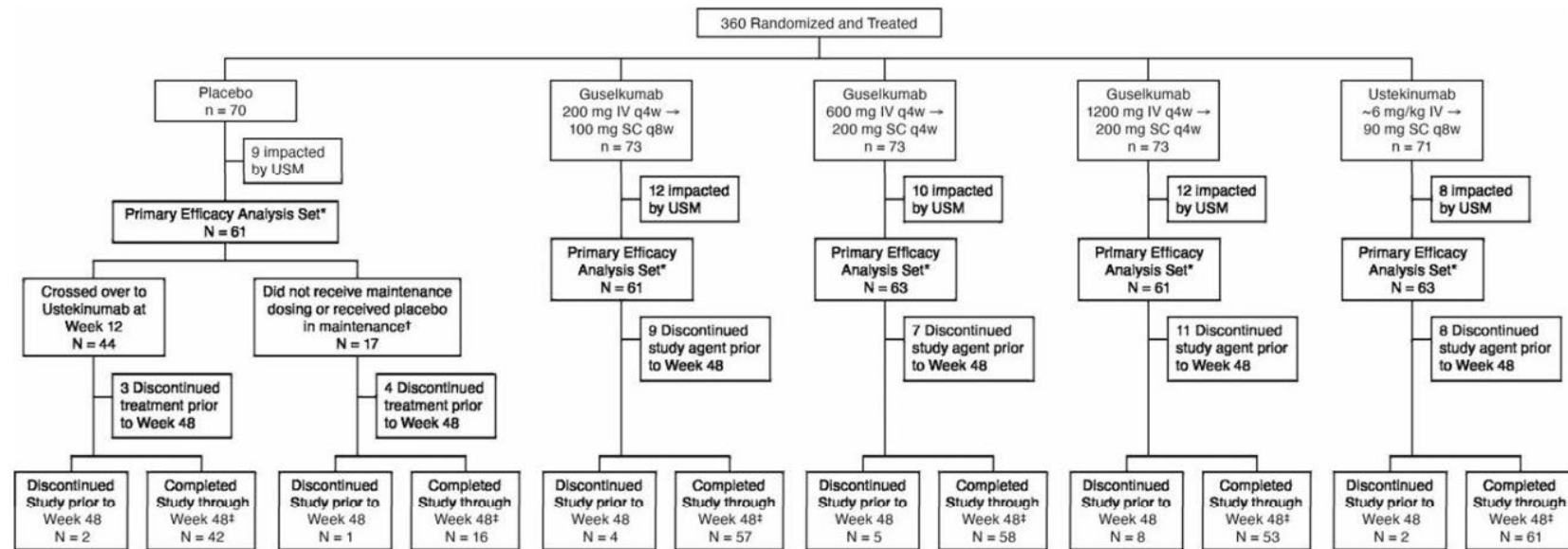
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dauer der MC-Erkrankung (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre bis ≤ 15 Jahre oder > 15 Jahre) • Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf der Bewertung durch einen zentralen Gutachter (nur Ileum, nur Kolon, Ileum und Kolon) • CDAI-Score (≤ 300, > 300) • CRP (≤ 3 mg/l, > 3 mg/l) • Fäkales Calprotectin (≤ 250 µg/g, > 250 µg/g) • SES-CD (< 7, ≥ 7 und < 16, ≥ 16) • SES-CD (≤ 12, > 12) • SES-CD ≥ 6 für das Kolon und/oder ileokolonisch oder SES-CD ≥ 4 für isoliertes Ileum (ja, nein) • Täglicher SF-Wert ≥ 4 und/oder täglicher AP-Wert ≥ 2 (ja, nein) Begleitende Medikamenteneinnahme zu Beginn der Studie • Orale 5-Aminosalicylsäure-Verbindungen (empfangen, nicht empfangen) • Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason-Dipropionat (empfangen, nicht empfangen) • 6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat (empfangen, nicht empfangen) • Orale Kortikosteroide und (6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat) (empfangen, nicht empfangen) • Orale Kortikosteroide oder (6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat) (empfangen, nicht empfangen) MC bezogene Medikamentenanamnese • Refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden, aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine (ja, nein) • Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine (ja, nein) • Versagen auf eine Biologika-Therapie (ja, nein) • Teilnehmer mit Misserfolg bei biologischen Präparaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäres Nichtansprechen, sekundäres Nichtansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber ○ Mindestens einem TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) ○ Zwei oder mehr TNF-alpha-Inhibitoren ○ nur TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) ○ Vedolizumab (ja, nein) ○ Vedolizumab und mindestens einem TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) Bei Teilnehmern mit Misserfolg bei mindestens einem TNF-alpha-Inhibitor ○ Primäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Sekundäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Unverträglichkeit (ja, nein) Bei Teilnehmern mit Misserfolg bei Vedolizumab ○ Primäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Sekundäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Unverträglichkeit (ja, nein) • Teilnehmer ohne Misserfolg bei biologischen Präparaten (Bio naiv, Bio vorbehandelt [aber kein dokumentierter Misserfolg]) • Erfahrungen mit Ustekinumab (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 der randomisierten Studienteilnehmer: • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. Q8W: n=73 • Guselkumab 600 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. Q4W: n=73 • Guselkumab 1200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. Q4W: n=73 • Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=71 • Placebo: n=70 b) Anzahl der Studienteilnehmer, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=73 • Guselkumab 600 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=73 • Guselkumab 1200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=73 • Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=71

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Placebo: n=70 c) Anzahl der Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=61 • Guselkumab 600 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=63 • Guselkumab 1200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=61 • Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=63 • Placebo: n=61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studie vor Woche 48 (primäre Wirksamkeitsanalyse): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=4 (6,6%)</u> • Lost to Follow-up: n=1 (1,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=3 (4,9%) <u>Guselkumab 600 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=5 (7,9%)</u> • Lost to Follow-up: n=1 (1,6%) • Widerruf der Zustimmung: n=3 (4,8%) • Sonstige: n=1 (1,6%) <u>Guselkumab 1200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=8 (13,1%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=7 (11,5%) • Sonstige: n=1 (1,6%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=2 (3,2%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=1 (1,6%) • Sonstige: n=1 (1,6%) <u>Placebo: n=1 (1,6%)</u> • Sonstige: n=1 (1,6%) <u>Placebo → Ustekinumab n=2 (4,5%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=2 (4,5%) Abbruch der Studie vor Woche 48 (vollständige Wirksamkeitsanalyse): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=9 (12,3%)</u> • Lost to Follow-up: n=1 (1,4%) • Widerruf der Zustimmung: n=8 (11,0%) <u>Guselkumab 600 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=9 (12,3%)</u> • Lost to Follow-up: n=1 (1,4%) • Widerruf der Zustimmung: n=7 (9,6%) • Sonstige: n=1 (1,4%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Guselkumab 1200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=15 (20,5%)</u> • Withdrawal by subject: n=14 (19,2%) • Sonstige: n=1 (1,4%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=5 (7,0%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=4 (5,6%) • Sonstige: n=1 (1,4%) <u>Placebo: n=6 (8,6%)</u> • Withdrawal by subject: n=4 (5,7%) • Sonstige: n=2 (2,9%) <u>Placebo → Ustekinumab n=2 (4,5%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=2 (4,5%) Absetzen der Behandlung vor Woche 48 (primäre Wirksamkeitsanalyse): Absetzen der Behandlung vor Woche 48 (vollständige Wirksamkeitsanalyse):
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 10.05.2018 Studienende: /
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. AP: Abdominal Pain; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-Reaktives Protein; eCRF: Electronic Case Report Form; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FES: Final Efficacy and Safety follow-up visit; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ICF: Informed Consent Form; IL: Interleukin; i.v.: Intravenös; IWRS: Interaktives Web Response System; MC: Morbus Crohn; NRS: Numeric Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient Reported Outcome; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; q4w: Alle 4 Wochen; q8w: Alle 8 Wochen; RLPH: Real-Life-Patient-Handling; s.c.: Subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SID: Study Intervention Discontinuation visit; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis, WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease		

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



LTE = long-term extension; USM = urgent safety measure

* The primary efficacy analysis set includes the 309 participants who were randomized and received at least 1 dose of study intervention (including a partial dose), whose induction dosing was not discontinued as a result of the USM.

† 2/17 participants in the placebo branch discontinued study intervention prior to Week 12 and did not receive maintenance dosing.

‡ Continued into LTE or completed Final Efficacy and Safety (FES) Visit prior to Week 48.

3623_v7

Abbildung 4-164 (Anhang): Flow Chart Studie CNTO1959CRD3001 (GALAXI 1)

Tabelle 4-344 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GALAXI 2 und GALAXI 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Patienten mit moderatem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (MC). Primäres Ziel: Bewertung der klinischen und endoskopischen Wirksamkeit sowie Sicherheit bei Patienten mit MC. Wichtige Sekundäre Ziele: • Bewertung der Auswirkungen von Guselkumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • Bewertung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik von Guselkumab, einschließlich der Veränderungen des C-reaktiven Proteins (CRP) und des fäkalen Calprotectins. Hypothese: Das Protokoll enthält zwei Module für co-primäre und sekundäre Endpunkte. Die co-primären und sekundären Globalen und Regionalen Hypothesen werden jeweils separat für GALAXI 2 und GALAXI 3 getestet. Hinweis: Die Analysen im vorliegenden Dossier basieren mit Bezugnahme auf das europäische Zulassungsverfahren auf dem Regionalen Modul, darauf fokussiert sich entsprechend auch das vorliegende CONSORT. Globale Hypothesen (für das Zulassungsverfahren bei der FDA) <u>Co-primäre Hypothesen:</u> Guselkumab ist gegenüber von Placebo überlegen beim Erreichen von: • Klinisches Ansprechen zu Woche 12 und klinische Remission zu Woche 48 • Klinisches Ansprechen zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 Regionale Hypothesen (für das Zulassungsverfahren bei der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur)) <u>Co-primäre Hypothesen:</u> Guselkumab ist gegenüber Placebo überlegen beim Erreichen von: • Klinische Remission zu Woche 12 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:2:2:1) Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: <i>Crohn's Disease Activity Index</i> (CDAI) zu Baseline (≤ 300 oder >300),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein), Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein) Verblindung: Doppelte Verblindung Studiendesign: Vierarmig, parallel, placebo- und aktivkontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch Studienphase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (10.12.2018) • Klarstellung der Teilnehmerrekrutierung in der Phase-II-Studie (GALAXI 1). Der Sponsor kann sich dazu entscheiden, die Rekrutierung von Teilnehmern in die Übergangskohorte zu pausieren oder fortzusetzen, abhängig davon, ob zusätzliche Daten zur Informierung der Dosisentscheidung benötigt werden • Klarstellung, dass das Protokoll gemäß dem ursprünglichen Design durchgeführt wird, in Ländern, in denen dieses Design von der lokalen Gesundheitsbehörde genehmigt wurde, wenn die Rekrutierung in die Übergangskohorte fortgesetzt wird • Klarstellung regulatorischer Anforderungen für wiederholte Nachweise der klinischen Wirksamkeit • Aufgrund regionaler oder länderbezogener Unterschiede bei der Art des QuantiFERON-TB Tests Änderung des QuantiFERON-TB Gold Tests zu QuantiFERON-TB Test • Klärung zur Sammlung von Biopsieproben für Ileokoloskopie für RNA- und Proteinanalysen, da nicht alle Länder Tests an Biopsieproben erlauben • Klarstellung, dass die Screening-Ileokoloskopie während des ersten Screening-Visite terminiert werden soll. Diese Festlegung stellt sicher, dass die Studienzentren die Video-Koloskopie mindestens 8 Tage vor, aber nicht mehr als etwa 3 Wochen vor der Visite zu Woche 0 planen, um die Randomisierung zu unterstützen • Änderung der Klassifizierung der fäkalen Biomarker und Mikrobiom-Analysen zu Pharmakodynamik- und Biomarker-Analysen • Klärung zur Sammlung von Blutproben für RNA-Analysen, Serum und fäkalen Biomarker nur in entsprechenden Ländern gesammelt werden, in denen dies erlaubt ist • Klarstellung zur Anzahl der Studienteilnehmer für die Substudie zu Woche 4. Keine Änderung an den geplanten Bewertungen. Das Ziel liegt bei ungefähr 200 Teilnehmern. Es können auch zusätzliche Teilnehmer aufgenommen werden, wenn sie ihr Einverständnis geben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung, wie Studienteilnehmer, die die Intervention im häuslichen Umfeld erhalten, ihre Vitalzeichen sowohl in den Studienzentren als auch zu Hause messen • Ergänzender Hinweis zur Bewertung der Injektionsstelle hinzugefügt. Eine Injektionsreaktion ist jede unerwünschte Reaktion an einer beliebigen Injektionsstelle der subkutanen (s.c.) Studienintervention. Die Injektionsstellen werden auf Reaktionen überprüft und alle Injektionsreaktionen werden als unerwünschtes Ereignis (UE) dokumentiert • Ergänzender Hinweis zur Stuhlprobe. Stuhlproben, die für die Visite zu Woche 96 benötigt werden, müssen vor dem Beginn der Darmvorbereitung für die geplante Video-Ileokoloskopie für die Visite entnommen werden • Klärung zur Beurteilung des CDAI-Ansprechens zwischen Woche 52 und 80 (inklusive). Es gab keine Änderung an der ursprünglich geplanten Erhebung • Klarstellungen werden bereitgestellt, um den Zeitpunkt des Abbruchs und die entsprechende Anforderung zur Durchführung der Video-Ileokoloskopie anzugeben. Es gibt keine Änderung an den ursprünglich geplanten Bewertungen • Die Anforderung der Video-Ileokoloskopie für Teilnehmer, die nach Woche 48 die Studieneingriffe abbrechen, wird von „erforderlich“ auf „optional“ geändert. Die Studienteilnehmer haben die Prozedur bereits zu Woche 48 abgeschlossen und die geplanten Endpunkte der Endoskopie zu Woche 96 gelten als explorativ • Änderung des endoskopischen Einschlusskriteriums im Protokoll soll die Patientenpopulation mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC genauer definieren: Einschreibung von Teilnehmern mit jeglichen Hinweisen auf Ulzeration in einem der 5 ileokolonischen Segmente • Klarstellung darüber, dass die angegebene Dosierung nur für die geplanten Behandlungsgruppen gilt, nicht aber für die Verabreichung von Placebo und die Zuweisung der Behandlungen • Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcome</i>, PRO) werden nur in den Ländern durchgeführt, in denen die PRO in der jeweiligen Landessprache verfügbar ist • Aktualisierung des ursprünglich angegebenen Hepatitis-C-Virus (HCV) Ausschlusskriteriums, welches nicht mehr mit der aktuellen Praxis übereinstimmt • Ergänzung eines ausgelassenen Ausschlusskriteriums aus dem ursprünglichen Protokoll. Das Kriterium schließt Teilnehmer mit einer Allergieimmuntherapie zur Vorbeugung anaphylaktischer Reaktionen aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellungen zur Durchführung erneuter Screenings. Einschließlich der zu wiederholenden Tests und der akzeptablen Ergebnisse des vorherigen Screenings, sofern sie den Protokollrichtlinien entsprechen und die Kriterien erfüllen • Klarstellung zu den Verfahren für die Verabreichung der intravenösen (i.v.) und s.c. Studieninterventionen • Es werden Klarstellungen bez. der Vorbereitung des zu prüfenden Arzneimittels gegeben. Die im Protokoll festgelegte Vorbereitungsmethode erfordert das Mischen von mehreren Ampullen und Spritzen • Entfernung des Statements für <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, da die Bewertung von UE in dieser Studie nicht durchgeführt wird und Injektionsstellen- oder Infusionsreaktionen keine verpflichteten Abbruchkriterien sind • Klarstellung darüber, dass der Abbruch der Studienintervention vom Prüfer ernsthaft in Betracht gezogen wird und dass der Prüfarzt bei Bedarf Rücksprache mit dem Monitor halten kann • Klarstellung darüber, dass ein Ereignis von besonderem Interesse und besondere Meldefälle innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme vom Prüfer an den Sponsor gemeldet werden • Aufnahme von Methotrexat in den Appendix. Keine Änderung an den ursprünglich definierten Protokollkriterien. Die spezifischen Kriterien für Methotrexat wurden irrtümlicherweise im originalen Protokoll ausgelassen • Klarstellung darüber, dass zusätzliche Maßnahmen zur Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die auf eine unzureichende Reaktion auf vorherige biologische Behandlungen hinweisen, akzeptabel sein können • Entfernung von Appendix 5 QuantiFERON-TB Gold Test wurde entfernt, da die meisten dieser Informationen bereits im Laborhandbuch der Studienstelle enthalten sind. Daher ist es nicht erforderlich, diese Informationen zusätzlich im Protokoll aufzunehmen • Klarstellung darüber, dass der Prüfer verpflichtet ist, den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki zu folgen 2. Amendment (13.11.2019) • Hinzufügen der Dosierungsschemata von Guselkumab in Phase III • Überarbeitung der in Abbildung 3 abgebildeten Behandlungsgruppen und Dosierungsschemata • Anpassung der Kriterien für das Absetzen der Studienintervention aufgrund von Lebertestabweichungen 3. Amendment (20.10.2020)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine Substudie wurde hinzugefügt, um Daten über neue 2-mL-Geräte in GALAXI 1 in der Langzeitanschlussstudie zu sammeln • Für die Phase-III-Studien wurde endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 als wichtiger sekundärer Endpunkt gestrichen und zu den co-primären Endpunkten hinzugefügt. Darüber hinaus wurde endoskopische Remission zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 als wichtige sekundäre Endpunkte hinzugefügt und somit von der Liste der anderen Endpunkte gestrichen • Für die Phase-III-Studien wurde das Einschlusskriterium des <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> (SES-CD) wie folgt überarbeitet: SES-CD ≥ 6 (oder ≥ 4 für Teilnehmer mit isolierter ilealer Erkrankung) • Verwendung des T-SPOT Tests zur Diagnose von Tuberkulose in Japan • Klarstellung, dass der zeitliche Rahmen zur Durchführung einer Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor Woche 0 erforderlich und nicht optional ist • Klarstellung, dass Stuhlproben sowohl in zentralen als auch örtlichen Laboren durchgeführt werden können, jedoch zentrale Labortests bevorzugt werden • Klarstellung, wann eine Video-Ileokoloskopie für Teilnehmer erforderlich ist, die die Studienintervention nach Woche 12, aber vor Woche 48 abbrechen • Klarstellung, dass Biopsieproben von Ileokoloskopien als Teil einer Studienabbruch-Visite erforderlich sind 4. Amendment (21.07.2021) • Die Laufzeit der Langzeitanschlussstudie wurde für alle Teilnehmer der GALAXI-Studien von 2 auf 4 Jahre verlängert, sodass die Gesamtdauer der Studienteilnahme pro Teilnehmer bis zu 5 Jahre beträgt. Sie bietet den Teilnehmern eine längere Behandlungsdauer und ermöglicht die Bewertung langfristiger Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab • Informationen über die Auswirkungen von COVID-19 zur Durchführung von Studien während der Corona-Pandemie hinzugefügt • Klarstellung, dass der aktuelle Hämatokritwert, der während des Untersuchungszeitraums ermittelt wird, zur Berechnung des CDAI verwendet wird • Klarstellung darüber, dass nur Teilnehmer, die die Guselkumab-Dosis alle 4 Wochen (q4w) erhalten, für die Teilnahme an der <i>Real-Life-Patient-Handling</i> (RLPH) Substudie berechtigt sind • Klarstellung, dass mindestens eine Unverträglichkeit gegenüber biologischer Therapie nachgewiesen werden muss, wobei die zugelassene Mindestdosis für MC angewendet werden sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auf Basis aktueller Richtlinien wurde die festgelegte Zeitspanne für den Nachweis von HCV-RNA gemäß den Vorgaben zur erneuten HCV-Testung bei behandelten und unbehandelten Patienten angepasst • Aktualisierung der Induktions- und Erhaltungsdosierung von Vedolizumab, um die s.c. Dosierung einzuschließen, die in der Europäischen Union zugelassen ist • Klarstellung, dass der Sponsor der Studie die Überprüfung vordefinierter erwarteter Ereignisse beenden kann, sobald die Studie entblindet ist • Änderungen wurden vorgenommen, um den Fragebogen zur Gerätenutzung während der Langzeitanchlussstudie zuzulassen, falls ein Teilnehmer zunächst nicht die Eigeninjektion, während der RLPH-Substudie gewählt hat. Dies ermöglicht die Erfassung wichtiger Daten zur Benutzererfahrung und -bewertung • Der Name des Toxins <i>Clostridium difficile</i> wurde gemäß der neuen Nomenklatur aktualisiert • Änderungen an der Nummerierung der Einschluss- und Ausschlusskriterien vorgenommen, um deutlich anzuzeigen, welche Kriterien in welcher vorherigen Protokolländerung verändert wurden 5. Amendment (12.07.2022) • Die Stichprobengröße wurde anhand der Ergebnisse von GALAXI 1 zu Woche 48 neu bewertet und von ursprünglich 1.540 auf 980 Teilnehmer reduziert. Die neue Stichprobengröße bietet ausreichende Power für die globalen und regionalen co-primären Endpunkte, regionale wichtige sekundäre Endpunkte im Vergleich zu Placebo und eine angemessene Anzahl von Teilnehmern, um die Sicherheit von Guselkumab bei MC zu bewerten • Die Populationen für die Analyse wurden geändert, um nur noch Teilnehmer einzuschließen, die die Kriterien für den Einschluss nach SES-CD erfüllen, die in Protokoll-Amendment 3 modifiziert wurden und mit den globalen und regionalen Richtlinien zur Definition eines moderaten bis schweren MC übereinstimmen • Die ursprünglichen co-primären Endpunkte wurden beibehalten und in regionale co-primäre Endpunkte umbenannt • Die wichtigen sekundären Endpunkte wurden aktualisiert und in globale wichtige sekundäre Endpunkte umbenannt • Änderungen und Ergänzungen der Endpunkte, die als Global aufgeführt sind, stimmen mit den Ratschlägen der Gesundheitsbehörde überein, die nach Woche 48-Datenbankschluss der Phase-II-Studie (GALAXI 1) eingeholt wurden • Zu den regionalen Endpunkten wurden wichtige sekundäre Endpunkte hinzugefügt, um Endpunkte zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Langzeit-Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zu berücksichtigen • Eine alternative Definition der endoskopischen Remission für die globalen Endpunkte wurde ebenfalls von den Gesundheitsbehörden akzeptiert • Nicht-Unterlegenheitsanalysen wurden aus den Analysen der wichtigen sekundären Endpunkte entfernt • Ergänzende Informationen zur Auswaschdauer, welche nicht notwendig ist, wenn sich aus Tests ergibt, dass das vorherige Biologikum abgebaut ist • Aktualisierte Handhabung mit potenziell falsch positiven Ergebnissen bei initialen Tuberkulose-Untersuchungen, um mit den aktuellen Richtlinien zur Bewertung von Tuberkulose konsistent zu sein • Hinzunahme von IL-23 (IL:Interleukin) zur Liste der verbotenen Begleitmedikationen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männer und Frauen (basierend auf ihren reproduktiven Organen und Funktionen), die zum Zeitpunkt der informierten Zustimmung ≥ 18 Jahre alt sind • MC oder fistulierender MC von mindestens 3-monatiger Dauer (entspricht einem Minimum von 12 Wochen) mit Kolitis, Ileitis oder Ileokolitis, der in der Vergangenheit durch Radiografie, Histologie und/ oder Endoskopie bestätigt wurde • Klinisch aktiver MC, definiert als ein Baseline CDAI-Score ≥ 220, aber ≤ 450 und entweder c. Eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) > 3, basierend auf der ungewichteten Komponente des CDAI „Anzahl des flüssigen oder weichen Stuhls“ oder d. Ein Durchschnittlicher täglicher Bauchschmerz (<i>Abdominal Pain</i>, AP) > 1, basierend auf der ungewichteten Komponente des CDAI „Bauchschmerzen“ • Endoskopische Evidenz für aktiven ileokolischen MC mit einem Screening-SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Teilnehmer mit isolierter ilealer Krankheit), basierend auf dem Vorhandensein von Ulzerationen in mindestens einem der 5 ileokolischen Segmente, was zu den folgenden spezifischen Ulzerationskomponentenscores führt c. Ein Mindestscore von 1 für die Komponente „Größe der Ulzeration“ und d. Ein Mindestscore von 1 für die Komponente „ulzerierte Oberfläche“ • Vorherige oder aktuelle Medikation für MC muss mindestens eine der folgenden enthalten:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		e. Aktuelle Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat) und/ oder Immunmodulatoren (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexat) oder f. Vorgeschichte des Versagens, auf mindestens 1 der folgenden Therapien (Non-Response oder Unverträglichkeit): orale Kortikosteroide (einschließlich Budesonid und Beclomethasondipropionat) oder Immunmodulatoren (Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Methotrexat) oder ○ Eine Non-Response 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 Beclomethasondipropionat über mind. 4 Wochen. ○ Eine Non-Response auf 6-MP, AZA oder MTX 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 oder 25 mg/Woche (intramuskulär oder s.c.) MTX bzw. der höchsten verträglichen Dosis bei Leukopenie/erhöhten Leberenzymen/Übelkeit oder der mittels Bluttest ermittelten bestätigt therapeutisch wirksamen Dosis. 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. g. Vorgeschichte von Kortikosteroidabhängigkeit (d. h. Unfähigkeit, Kortikosteroide erfolgreich abzusetzen, ohne dass die Symptome von MC zurückzukehren) oder ○ 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		h. Hat zuvor ein initial unzureichendes Ansprechen, oder eine Unverträglichkeit auf mindestens eine für die Behandlung des MC zugelassene Biologikatherapie (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Vedolizumab oder zugelassene Biosimilars für diese Wirkstoffe) mit mindestens der minimalen zugelassenen Dosis gezeigt oder das Ansprechen unter kontinuierlicher Therapie verloren haben (sekundäre Non-Responder). ○ Ein initiales unzureichendes Ansprechen ist definiert als: Anhaltende Symptome und Anzeichen des MC trotz Behandlung mit 1) Infliximab (2 bzw. 3 Dosen von ≥ 5 mg/kg) oder 2) Adalimumab (160 mg gefolgt von einer Dosis von ≥ 80 mg ODER 80 mg gefolgt von einer Dosis von ≥ 40 mg) oder 3) Certolizumab pegol (2 bzw. 3 Dosen von ≥ 400 mg) oder 4) Vedolizumab (mindestens 2 und bis zu 4 Dosen jeweils 300 mg i.v.) ○ Der Verlust des Ansprechen unter kontinuierlicher Therapie ist definiert als: Ansprechen auf die Induktionstherapie UND anhaltende Symptome und Anzeichen des MC trotz Behandlung mit 1) Infliximab (Dosis von ≥ 5 mg/kg) oder 2) Adalimumab (Dosis von ≥ 40 mg) oder 3) Certolizumab pegol (Dosis von ≥ 400 mg) oder 4) Vedolizumab (Dosis von ≥ 300 mg i.v. oder ≥ 108 mg s.c.) ○ Eine Unverträglichkeit ist definiert als Reaktionen, die eines von 3 Kriterien erfüllen: 1) signifikante akute Infusions-/Verabreichungsreaktion; 2) signifikante verzögerte Infusions-/Verabreichungsreaktion (bspw. Serum-krankheitsähnliche Reaktionen) oder 3) signifikante Injektionsreaktionen. Es muss außerdem ein Zusammenhang mit der Verabreichung des jeweiligen Wirkstoffs festgestellt worden sein. ○ Es muss in jedem dieser Fälle dem Prüfarzt außerdem eine ausreichende Dokumentation des Nicht-ansprechens/Verlust des Ansprechens/der Unverträglichkeit vorliegen, aus der bspw. die verwendeten Dosierungen, der Zeitpunkt (Datum) des Therapieversagens bzw. -abbruchs sowie ggf. der persistierenden Krankheitsaktivität hervorgeht. Akzeptiert werden bspw. Patientenakten, Arztbriefe, Überweisungsformulare oder Versicherungsdokumente. • Befolgung der Vorgaben zur gleichzeitigen Medikation zur Behandlung von MC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		f. Orale 5-Aminosalicylsäure-Verbindungen in stabilen Dosen seit 2 Wochen oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein g. Orale Kortikosteroide in einer Prednison-Äquivalenzdosis von höchstens 40 mg/Tag oder 9 mg/Tag Budesonid oder 5 mg/Tag Beclomethasondipropionat und stabile Dosierung seit mindestens 2 Wochen; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein h. Konventionelle Immunmodulatoren (d. h. Azathioprine, 6-Mercaptopurine oder Methotrexat) seit mindestens 12 Wochen und stabile Dosis seit mindestens 4 Wochen; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 4 Wochen abgesetzt worden sein i. Wenn Antibiotika als primäre Behandlung einer MC erhalten werden, müssen die Dosen seit mindestens 3 Wochen stabil sein; oder wenn kürzlich abgesetzt, müssen sie seit mindestens 3 Wochen abgesetzt worden sein j. Wenn enterale Ernährung als primäre Behandlung für MC erhalten wird, muss sie seit mindestens 2 Wochen durchgeführt werden; oder wenn kürzlich abgesetzt, muss sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt worden sein - Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening h. Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl i. Weiße Blutkörperchen $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ j. Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ k. Blutplättchen $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ l. Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl m. Die Konzentrationen von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase müssen ≤ 2-fach über der oberen Normgrenze des Labors sein, das den Test durchführt. n. Direktes (konjugiertes) Bilirubin $< 1,0$ mg/dl - Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulostests - Die Verwendung von Verhütungsmitteln zur Empfängnisverhütung durch Männer oder Frauen sollte im Einklang mit den lokalen Vorschriften hinsichtlich der akzeptablen Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien stehen. Die Versagensraten bei typischer Verwendung können sich von denen bei konsequenter und richtiger Anwendung unterscheiden - Frauen im gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Studie einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen - Zustimmung, während der Studienintervention bis 16 Wochen nach der letzten Dosis geeignete Maßnahmen zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Empfängnisverhütung zu verwenden und auf eine Spende von Ei- oder Samenzellen zur Fortpflanzung zu verzichten • Bereitschaft und Fähigkeit, alle vorgeschriebenen Vorgaben zu erfüllen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Absolvieren von Bewertungen, Einhaltung des Besuchsplans und Beachtung der Einschränkungen des Lebensstils • Unterschriebenes Informationsblatt zur Einwilligung (<i>Informed Consent Form</i>, ICF), in dem angegeben ist, dass der Teilnehmer den Zweck und die für die Studie erforderlichen Verfahren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen • Unterschriebenes separates ICF, in dem der Teilnehmer sich einverstanden erklärt, eine optionale DNA-Probe für die Forschung zur Verfügung zu stellen (sofern die örtlichen Vorschriften dies zulassen). Die Ablehnung der Zustimmung zur optionalen DNA-Forschungsprobe schließt eine Teilnahme an der Studie nicht aus <u>Ausschlusskriterien:</u> • Komplikationen bei MC, wie symptomatische Strikturen oder Stenosen, Kurzdarmsyndrom oder jegliche weitere Ausprägungen, die eine Operation erfordern könnten, die Verwendung des CDAI zur Bewertung der Therapieantwort oder die Beurteilung der Wirkung von Guselkumab oder Ustekinumab beeinträchtigen könnten • Verdacht auf oder das Vorliegen eines Abszesses • Innerhalb der letzten 6 Monate eine Darmresektion oder eine intraabdominale oder andere größere Operation innerhalb von 12 Wochen vor Baseline • Vorhandensein eines Stomas • In den letzten 4 Monaten eine Untersuchung, die positiv auf ein Enteropathogen, einschließlich Clostridioides difficile, getestet wurde, es sei denn eine wiederholte Untersuchung ist negativ und es sind keine Anzeichen einer aktiven Infektion mit dem Pathogen vorhanden • Erhalt einer der folgenden Medikamente und Therapien h. i.v. Kortikosteroide, die innerhalb von 3 Wochen vor Baseline erhalten wurden i. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil, die innerhalb von 8 Wochen vor Baseline erhalten wurden j. 6-Thioguanin, das innerhalb von 4 Wochen vor Baseline erhalten wurde k. Biologische Wirkstoffe 5. TNF-alpha-Inhibitor-Therapie (TNF, <i>Tumornekrosefaktor</i>), die innerhalb von 8 Wochen vor dem Baseline erhalten wurde 6. Vedolizumab, das innerhalb von 12 Wochen vor Baseline erhalten wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Ustekinumab, das innerhalb von 16 Wochen vor Baseline erhalten wurde 8. Andere immunmodulatorische biologische Wirkstoffe, einschließlich zugelassener und untersuchter biologischer Wirkstoffe, die innerhalb von 12 Wochen vor Baseline oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Baseline, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, erhalten wurden l. Jegliche untersuchungstypische Intervention, die innerhalb von 4 Wochen vor Baseline oder innerhalb von 6 Halbwertszeiten der Baseline, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, erhalten wurde m. Nicht-autologe Stammzelltherapie, Natalizumab, Efalizumab oder biologische Wirkstoffe, die B- oder T-Zellen entleeren n. Behandlung mit Apherese oder totaler parenteraler Ernährung bei MC innerhalb von 3 Wochen der Baseline • Erhalt eines Biologikums, welches direkt gegen IL-12/23 oder IL-23 gerichtet ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Briakinumab, Brazikumab, Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab • Vorgeschichte einer chronischen oder wiederkehrenden Infektionskrankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf chronische Niereninfektion, chronische Lungeninfektion, wiederkehrende Harnwegsinfektion oder offene, abfließende oder infizierte Hautwunden oder Geschwüre • Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten Infektion. Vorliegende nicht ernsthafte Infektionen müssen nach Ermessen des Prüfers nicht als Ausschlusskriterium betrachtet werden • Vorgeschichte schwerwiegender Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Gabe von i.v. Antibiotika erforderte, innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Herpes Zoster innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Vorgeschichte einer latenten oder aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmose oder Kokzidioidomykose, vor dem Screening. Teilnehmer mit radiographischem Nachweis einer möglichen vorherigen Histoplasmose oder Kokzidioidomykose werden ausgeschlossen • Thorax-Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention, die eine Auffälligkeit im Sinne einer bösartigen Erkrankung oder einer aktuell aktiven Infektion, einschließlich Tuberkulose nahelegt • Eine aktuelle oder vergangene Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder klinisch bedeutsame opportunistische Infektionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorliegen eines positiven Tests auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) • Teilnehmer, die seropositiv auf Antikörper gegen das HCV sind, sofern nicht einer der folgenden Bedingungen erfüllt ist: c. Erfolgreiche Behandlungsgeschichte und ein negativer HCV-RNA-Test beim Screening oder d. Obwohl seropositiv, liegt ein negativer HCV-RNA-Test mindestens 12 Wochen vor dem Screening und ein negativer HCV-RNA-Test beim Screening vor • Vorliegen eines positiven Tests auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention • Erhalt eines Impfstoffes mit dem Bakterium <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening • Aktuelle Malignität oder anamnestisch bekannte Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme von nichtmelanozytärem Hautkrebs oder zervikalem Carcinoma in situ, jeweils bei adäquater Therapie und seit mindestens 3 Monaten vor erster Verabreichung der Studienintervention keine Anzeichen eines Rezidivs zeigt) • Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit • Präsenz einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Erkrankung der Nieren-, Harnwegs-, Leber-, hämatologischen, endokrinen, kardialen, vaskulären, pulmonalen, rheumatologischen, neurologischen, psychiatrischen oder metabolischen Störungen oder entsprechenden Anzeichen und Symptomen • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation >12 Wochen vor der Untersuchung) • Schlechte Verträglichkeit oder unzureichender venöser Zugang, um multiple Venenpunktionen durchzuführen • Bekannter Substanzmissbrauch im Sinne der 5. Auflage des <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> innerhalb von 12 Monaten vor Baseline • Instabile suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten gemäß <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) innerhalb der letzten 6 Monate • Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber Guselkumab oder Ustekinumab oder deren Hilfsstoffe • Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die im Zeitraum der Studie oder 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktuelle Teilnahme oder Teilnahmeabsicht an einer anderen Studie, die ein Prüfpräparat oder eine Behandlungsmethode testet • Der Prüfarzt oder Sponsor ist der Meinung, dass die Teilnahme an der Studie aufgrund des Zustands des Studienteilnehmers nicht im besten Interesse dessen Wohlbefindens wäre oder die im Protokoll definierten Erhebungen einschränken, verhindern oder verzerren könnte • Angestellte des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie oder anderen Studien unter Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienmitglieder von Angestellten des Prüfarztes • Vorherige Allergie-Immuntherapie zur Prävention anaphylaktischer Reaktionen • COVID-19 Infektion in den 6 Wochen vor Baseline (bestätigte Infektion, Verdacht oder enger Kontakt zu einer mutmaßlich infizierten Person)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, LCC. Die Studie wurde an 186 Studienzentren in 36 Ländern durchgeführt. <u>GALAXI 2</u> 186 Studienzentren in 36 Ländern Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Australien (5), Belgien (1), Bosnien und Herzegowina (2), Brasilien (11), China (21), Deutschland (8), Frankreich (8), Georgien (1), Indien (2), Israel (3), Italien (2), Japan (19), Jordanien (3), Kanada (7), Lettland (2), Libanon (4), Malaysia (1), Mazedonien (1), Neuseeland (2), Niederlande (2), Österreich (1), Polen (23), Portugal (3), Russland (9), Saudi-Arabien (1), Serbien (4), Slowakei (2), Spanien (3), Südkorea (6), Taiwan (1), Tschechische Republik (3), Tunesien (3), Türkei (1), Ukraine (5), Ungarn (2), USA (14) <u>GALAXI 3</u> 198 Studienzentren in 39 Ländern Liste der Länder mit der Anzahl der Studienzentren: Australien (5), Belarus (1), Belgien (1), Bosnien und Herzegowina (3), Brasilien (11), China (20), Deutschland (5), Frankreich (3), Georgien (1), Indien (2), Israel (3), Italien (4), Japan (21), Jordanien (4), Kanada (6), Kolumbien (1), Kroatien (2), Lettland (2), Libanon (5), Malaysia (1), Mazedonien (1), Neuseeland (2), Niederlande (2), Polen (21), Portugal (1), Russland (11), Saudi-Arabien (1), Serbien (4), Slowakei (2), Spanien (3), Südkorea (7), Taiwan (1), Tschechische Republik (5), Tunesien (3), Türkei (1), Ukraine (5), Ungarn (5), USA (20), Vereinigtes Königreich (2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer werden nach einem 1:1:1:1 Randomisierungsschema einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe I - Guselkumab 200 mg i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 - Zu Woche 12 setzen die Teilnehmer die Behandlung mit 200 mg Guselkumab s.c. q4w bis zur Woche 44 als Erhaltungstherapie fort Gruppe II - Guselkumab 200 mg i.v. q4w von Woche 0 bis Woche 8 - Zu Woche 16 setzten die Teilnehmer die Behandlung mit 100 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w) bis zur Woche 40 als Erhaltungstherapie fort Gruppe III - Ustekinumab i.v. zu Woche 0 (gewichtsbasierte i.v. Dosis, in etwa 6 mg/kg, wie folgt beschrieben): - Ustekinumab 260 mg (Gewicht ≤55 kg) - Ustekinumab 390 mg (Gewicht >55 kg and ≤85 kg) - Ustekinumab 520 mg (Gewicht >85 kg) - Zu Woche 8 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab s.c. als Erhaltungsdosis (90 mg q8w) bis zur Woche 40 Gruppe IV - Placebo i.v. q4w von Woche 0 bis 8 - Zu Woche 12 setzen die Teilnehmer ihre Behandlung entsprechend ihrem klinischen Ansprechen fort: <u>Patienten mit Ansprechen auf Placebo:</u> Setzen die Behandlung mit Placebo q4w von Woche 12 bis Woche 44 fort <u>Patienten mit Nichtansprechen auf Placebo:</u> Erhalten eine einfache Induktionsdosis Ustekinumab i.v. zu Woche 12 (gewichtsbasierte i.v. Dosis, wie oben beschrieben). Zu Woche 20 erhalten die Teilnehmer Ustekinumab s.c. 90 mg q8w bis Woche 44 als Erhaltungstherapie
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	GALAXI 2 und GALAXI 3 haben die gleichen primären und sekundären Endpunkte, sowohl Global als auch Regional. Die Analysen im vorliegenden Dossier basieren mit Bezugnahme auf das europäische Zulassungsverfahren auf dem Regionalen Modul. Regionale co-primäre Zielkriterien: - Klinische Remission zu Woche 12 - Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 Für diese Zielkriterien werden Vergleiche innerhalb jeder Studie zwischen der kombinierten Guselkumab-Induktionsdosisgruppe und Placebo durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Regionale sekundäre Zielkriterien: Die Regionalen sekundären Endpunkte sind in 3 Kategorien gruppiert, basierend auf dem Auswertungszeitpunkt und dem Komparator. Hinweise: - Für die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen ist das Set 3 maßgeblich, da es den direkten Vergleich versus Ustekinumab zu Woche 48 abbildet. - Die Globalen und Regionalen Sekundären Endpunkte unterscheiden sich. Globale sekundäre Endpunkte, die nicht auch als Regionale sekundäre Endpunkte definiert sind, sind Teil der Regionalen explorativen Endpunkte und umgekehrt. <u>Kurzfristige Wirksamkeit von Guselkumab vs. Placebo (Set 1):</u> - PRO-2 Remission zu Woche 12 - Fatigue Ansprechen zu Woche 12 - Endoskopische Remission (regionale Definition) zu Woche 12 <u>Langzeitendpunkte Guselkumab vs. Placebo (Set 2):</u> - Kortikosteroid-freie Klinische Remission zu Woche 48 - Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 <u>Langzeitendpunkte Guselkumab vs. Ustekinumab (Set 3):</u> - Endoskopische Remission (regionale Definition) zu Woche 48 - Klinische Remission zu Woche 48 - Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 - Anhaltende klinische Remission zu Woche 48 - PRO-2 Remission zu Woche 48 - Klinische Remission zu Woche 48 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 - Kortikosteroid-freie Remission zu Woche 48 Explorative Zielkriterien: Hinweis: Aufgeführt sind die für das vorliegende Dossier relevanten, Regionalen explorativen Endpunkte, die für den Vergleich versus Ustekinumab zu Woche 48 definiert sind. <u>Klinische Remission:</u> - Kortikosteroid-freie (90 Tage) Klinische Remission zu Woche 48 - Veränderung des CDAI-Scores ab Baseline bei allen Erhebungen bis Woche 48 - Klinische Remission bei allen Erhebungen bis Woche 48 - Klinische Remission sowohl zu Woche 12 und 48 (anhaltende klinische Remission) - Anhaltende Klinische Remission zu Woche 48 - Kortikosteroid-freie Klinische Remission zu Woche 48 - Veränderung im gewichteten CDAI-Komponentenscore ab Baseline bei allen Erhebungen bis Woche 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Klinisches Ansprechen:</u> • Klinisches Ansprechen bei allen Erhebungen bis Woche 48 • Klinisches Ansprechen zu Woche 12 und 48 (anhaltendes Ansprechen) <u>PRO-2 Remission:</u> • Dauerhafte PRO-2 Remission zu Woche 48 • PRO-2 Remission zu jeder Visite bis Woche 48 • PRO-2 Remission zu Woche 48 bei Patienten, die bei Eintritt in die Studie einen SF-Score von mindestens 4 oder einen AP-Score von mindestens 2 haben • Kortikosteroid-freie PRO-2-Remission zu Woche 48 • Kortikosteroid-freie (90 Tage) PRO-2-Remission zu Woche 48 <u>Kortikosteroide (sonstige Endpunkte):</u> • Zusammenfassung der durchschnittlichen täglichen Prednison-äquivalenten Kortikosteroiddosis bis Woche 48 • Zusammenfassung der Veränderung zu Baseline der durchschnittlichen täglichen Prednison-äquivalenten Kortikosteroiddosis bei jeder Visite bis Woche 48 • Graph der durchschnittlichen täglichen Prednison-äquivalenten Kortikosteroiddosis bis Woche 48 • Anzahl der Patienten, die zu Woche 48 Kortikosteroide als Begleitmedikation erhalten • Anzahl der Patienten, die mindestens 30 Tage vor der Woche 48-Visite keine Kortikosteroide erhalten haben • Anzahl der Patienten, die mindestens 90 Tage vor der Woche 48-Visite keine Kortikosteroide erhalten haben <u>Stuhlfrequenz und Bauchschmerzen:</u> • $AP \leq 1$ bei allen Erhebungen bis Woche 48, bei Patienten mit einem durchschnittlichen täglichen AP-Score >1 zu Baseline • $SF \leq 3$ bei allen Erhebungen bis Woche 48, bei Patienten mit einer durchschnittlichen täglichen SF >3 zu Baseline <u>Fisteln:</u> • Fistelansprechrate bei allen Erhebungen bis Woche 48 • Komplettes Fistelansprechen bei allen Erhebungen bis Woche 48 <u>Endoskopie:</u> • Veränderung in SES-CD-Score von Baseline zu Woche 48 • Endoskopische Heilung zu Woche 48 • Tiefe Remission zu Woche 48 (regionale Definition) • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 und 48 (anhaltendes endoskopisches Ansprechen) • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 (alternative Definition)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Endoskopische Remission zu Woche 48 (regionale Definition) <u>Biomarker:</u> - Veränderung in CRP ab Baseline bei allen Erhebungen bis Woche 48 - CRP-Konzentrationen (<3 mg/l) zu Woche 24 und Woche 48 bei Teilnehmern mit erhöhtem CRP (>3 mg/l) bei Baseline - Veränderung des fäkalen Calprotectins ab Baseline zu Woche 24 und Woche 48 - Fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 250 µg/g zu Woche 24 bei Teilnehmern mit fäkalem Calprotectin >250 µg/g bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) - Fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 100 µg/g zu Woche 24 bei Teilnehmern mit fäkalem Calprotectin >250 µg/g bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) - Fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 50 µg/g zu Woche 24 bei Teilnehmern mit fäkalem Calprotectin >250 µg/g bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) - Klinisches-Biomarker Ansprechen zu Woche 24 (Wiederholung zu Woche 48) <u>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ):</u> - Veränderung des IBDQ-Scores und der Domänenscores ab Baseline zu Woche 24 und 48 - IBDQ-Remission zu Woche 24 und 48 - IBDQ-Ansprechen zu Woche 24 und 48 <u>PROMIS-29 (PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System):</u> - Veränderung in den 7 Domänen und dem Schmerz-NRS-Score (NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>) des PROMIS-29 ab Baseline zu Woche 24 und 48 - Ansprechen in den 7 Domänen des PROMIS-29 zu Woche 24 und 48 - Ansprechen im Schmerz-NRS-Score des PROMIS-29 zu Woche 24 und 48 - Veränderung in den mentalen und physischen Summscores des PROMIS-29 ab Baseline zu Woche 24 und 48 - Ansprechen in den mentalen und physischen Summscores des PROMIS-29 zu Woche 24 und 48 <u>PROMIS Fatigue 4a:</u> - Durchschnittliche Veränderung im Rohscore ab Baseline zu Woche 24 und 48 <u>PROMIS Fatigue 5a:</u> - Durchschnittliche Veränderung im T-Score ab Baseline zu Woche 24 und 48 - Durchschnittliche Veränderung im Rohscore ab Baseline zu Woche 24 und 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kumulative Verteilungskurve des T-Scores zu Woche 24 und 48 • Wahrscheinlichkeitsdichtediagramm der Veränderung im Score ab Baseline zu Woche 24 und 48 • Verbesserung von ≥ 5, ≥ 7, ≥ 9 Punkten ab Baseline im 5-Item-PROMIS Fatigue Score zu Woche 24 und 48 <u>PROMIS Fatigue 7a:</u> • Veränderung im Gesamtscore ab Baseline zu Woche 24 und 48 • Veränderung im Rohscore ab Baseline zu Woche 24 und 48 • Kumulative Prozentzahl der Teilnehmer, basierend auf der Veränderung ab Baseline zu Woche 24 und 48 • Wahrscheinlichkeitsdichtediagramm der Veränderung ab Baseline im Score zu Woche 24 und 48 • Eine ≥ 5-Punkte-Verbesserung ab Baseline im Score zu Woche 24 und 48 • Fatigue Ansprechen zu Woche 24 und 48 • Verbesserung von ≥ 9 Punkten im Score bei Woche 24 und 48 • Veränderung ab Baseline in jedem der 7 Items des PROMIS-Erschöpfungs-Kurzform-7a-Scores zu Woche 24 und 48 <u>European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D):</u> • Veränderung der EQ-5D-Dimensionen und dem EQ-VAS (VAS: Visuelle Analogskala) ab Baseline zu Woche 24 und 48 <u>Bristol Stool Form Scale (BSFS):</u> • Veränderung im Durchschnitt der täglichen Anzahl von Stuhlgängen mit Typ 6 und 7 ab Baseline bis Woche 48 • Veränderung im Durchschnitt der täglichen Anzahl von Stuhlgängen mit Typ 5, 6 und 7 ab Baseline bis Woche 48 • Eine Verringerung um ≥ 2 in der durchschnittlichen täglichen Anzahl von Stuhlgängen mit Typ 6 und 7 ab Baseline bis Woche 48 • Eine Verringerung um ≥ 2 in der durchschnittlichen täglichen Anzahl von Stuhlgängen mit Typ 5, 6 und 7 ab Baseline bis Woche 48 <u>AP-NRS:</u> • Veränderung in AP-NRS bis Woche 48 • Reduktion um 3 Punkte in AP-NRS von Baseline bis Woche 48 bei Teilnehmern mit einem AP-NRS-Wert von ≥ 3 zu Baseline <u>Patient Global Impression of Change (PGIC):</u> • Zusammenfassung des Anteils der Teilnehmer in jeder PGIC-Kategorie zu Woche 24 und 48 • Verbesserung um ≥ 2 Punkte von Baseline in der PGIC zu Woche 24 und 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Patient Global Impression of Severity (PGIS):</u> • Zusammenfassung des Anteils der Teilnehmer in jeder PGIS-Kategorie zu Woche 24 und 48 • Anteil der Teilnehmer mit einer PGIS-Antwort von „keine“ oder „leicht“ bei jeder Visite bis Woche 48 • Verbesserung um ≥ 2 Punkte von Baseline in der PGIS zu Woche 24 und 48 <u>Histologische Endpunkte:</u> <i>Global Histologic Disease Activity Score (GHAS):</i> • Veränderung im Ileal GHAS-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 • Veränderung im Kolon GHAS-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 • Veränderung des GHAS-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 • GHAS-bestimmtes histologisches Ansprechen zu Woche 48 • GHAS-bestimmte histologische Ileum-Remission zu Woche 48 • GHAS-bestimmte histologische Kolon-Remission zu Woche 48 • GHAS-bestimmte histologische Remission zu Woche 48 • GHAS-bestimmte histologisch-endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 • GHAS-bestimmte histologisch-endoskopische Remission zu Woche 48 <i>Geboes</i> • Geboes-bestimmte histologisches Ansprechen zu Woche 48 • Geboes-bestimmte histologische Ileum-Remission zu Woche 48 • Geboes-bestimmte histologische Kolon-Remission zu Woche 48 • Geboes-bestimmte histologische Remission zu Woche 48 • Geboes-bestimmte histologisch-endoskopische Ansprechen zu Woche 48 • Geboes-bestimmte histologisch-endoskopische Remission zu Woche 48 <i>Robarts Histopathology Index (RHI):</i> • Veränderung des Ilealen RHI-Scores gegenüber Baseline zu Woche 48 • Veränderung des Kolonischen RHI-Scores gegenüber Baseline zu Woche 48 • Veränderung des RHI-Scores gegenüber Baseline zu Woche 48 • RHI-bestimmte histologisches Ansprechen zu Woche 48 • RHI-bestimmte histologische Ileum-Remission zu Woche 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• RHI-bestimmte histologische Kolon-Remission zu Woche 48 • RHI-bestimmte histologische Remission zu Woche 48 • RHI-bestimmte histologisch-endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 • RHI-bestimmte histologisch-endoskopische Remission zu Woche 48 <u>Kombinierte Endpunkte:</u> • Klinisches Ansprechen zu Woche 12 und tiefe Remission zu Woche 48 (Globale Definition und Regional-spezifische Definition) • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 und endoskopische Remission zu Woche 48 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 und Normalisierung der CRP-Konzentration zu Woche 48 bei Teilnehmern mit erhöhtem CRP zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 und Normalisierung der Konzentration des fäkalen Calprotectins zu Woche 48 bei Teilnehmern mit erhöhtem fäkalem Calprotectin • Klinische Remission und CRP-Konzentration ≤ 3 mg/l zu Woche 24, bei Teilnehmern mit CRP-Konzentration > 3 mg/l bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) • Klinische Remission und fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 250 μg/g zu Woche 24, bei Teilnehmern mit fäkaler Calprotectin-Konzentration > 250 μg/g bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) • Klinisches Ansprechen und CRP-Konzentration < 3 mg/l und fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 250 μg/g zu Woche 24, bei Teilnehmern mit CRP-Konzentration > 3 mg/l oder fäkaler Calprotectin-Konzentration > 250 μg/g bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) • Klinisches Ansprechen und CRP-Konzentration < 3 mg/l zu Woche 24, bei Teilnehmern mit CRP > 3 mg/l bei Baseline (Wiederholung zu Woche 48) • Klinisches Ansprechen und fäkale Calprotectin-Konzentration ≤ 250 μg/g zu Woche 24, bei Teilnehmern mit fäkaler Calprotectin-Konzentration > 250 μg/g bei Baseline Sicherheitsparameter: • UE • Tuberkulose-Untersuchung und andere Infektionsbewertungen • Klinische Laborbluttests (Blutbild und Serumchemie) • Vitalparameter • Beurteilung der Suizidalität • Überprüfung der Begleitmedikation • Allergische Reaktionen Erhebungsmethoden und Zeitpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinweise: • Screening • Woche 0 entspricht der Baseline • Die Erhebung bei Abbruch der Studienintervention (<i>study intervention discontinuation visit, (SID)</i>) sollte zum Zeitpunkt des Abbruchs durchgeführt werden. • Die Erhebung finale Wirksamkeits -und Sicherheitserhebung (<i>final efficacy and safety follow-up visit, (FES)</i>) sollte etwa 16 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt werden. Sicherheit: <u>Vitalzeichen:</u> • Screening: Vor jeder i.v. Infusion, ungefähr alle 30 Minuten während der Infusion und für 1 Stunde in etwa alle 30 Minuten sowie vor und ungefähr 30 Minuten nach der letzten s.c. Injektion werden Körpertemperatur, Puls, Atemfrequenz und Blutdruck gemessen werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Schwangerschaftstest (Urin):</u> • Screening: Bei weiblichen Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter vor jeder Verabreichung der Studienintervention durchgeführt werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Tuberkulose und andere Infektionen:</u> • Screening: Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie der Verdacht auf Tuberkulose besteht, soll eine Röntgenaufnahme der Brust und ein QuantiFERON-TB Test (oder ein T-SPOT-Test in Japan) durchgeführt werden. Zusätzlich kann ein Tuberkulin-Hauttest erforderlich werden, wenn der QuantiFERON-TB- Test in einem Land nicht zugelassen ist. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Beurteilung der Injektionsstelle:</u> • Screening: Die Injektionsstellen werden auf Reaktionen untersucht und jede Injektionsstellenreaktion wird als UE erfasst. • Woche 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>C-SSRS:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Screening: Das Ausfüllen des C-SSRS sollte die erste Erhebung nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung sein und sollte vor jeglichen anderen Tests, Prozeduren oder anderen Konsultationen durchgeführt werden, um zu vermeiden, dass die Wahrnehmung des Teilnehmers beeinflusst wird. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) Wirksamkeit: <u>CDAI, BSFS, AP-NRS:</u> • Screening: Zur Verfügungstellung des Patiententagebuchs und Training zum Ausfüllen. Um den CDAI-Score zu Woche 0 zu berechnen, müssen während der Screeningperiode an mindestens 7 Tagen Werte dokumentiert werden. • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Gewicht:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Fisteln:</u> • Screening • Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>Video Ileo-Koloskopie:</u> • Screening: Um eine Beeinträchtigung der Sammlung der CDAI-Daten für Woche 0 zu vermeiden, wird die Screening-Endoskopie mindestens 8 Tage, aber nicht mehr als ca. 3 Wochen vor Woche 0 durchgeführt. • Woche 4 (optional), 12, 48 • SID-Visite (wenn zutreffend) <u>Stuhlprobe:</u> • Screening: Wenn Stuhlproben zum Zeitpunkt der Screening-Ileokoloskopie entnommen werden, müssen sie vor Beginn der Darmvorbereitung gesammelt werden. • Woche 0 (nicht erforderlich, wenn die Probe innerhalb 2 Wochen vor Woche 0 gesammelt wurde), 4*, 8, 12*, 24, 48* • SID-Visite (wenn zutreffend) * Stuhlproben müssen vor Beginn der Vorbereitung für die Videokoloskopie entnommen werden. <u>CRP:</u> • Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Woche 0 (nicht erforderlich, wenn die Probe bereits innerhalb von 2 Wochen nach der Visite zu Woche 0 entnommen wurde), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) - FES-Visite (wenn zutreffend) PROs: <u>PGIS, IBDQ, PROMIS-29, PROMIS Fatigue Short Form 7a:</u> - Woche 0, 8, 12, 24, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) <u>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L):</u> - Woche 0, 12, 24, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) <u>PGIC:</u> - Woche 8, 12, 24, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) <u>Gesundheitsökonomie:</u> <u>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease (WPAI-CD):</u> - Woche 0, 12, 24, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) Laborbewertung: <u>Hämatologie und Klinische Chemie:</u> - Screening: Laboruntersuchungen zu Woche 0 sind nicht erforderlich, wenn Screening-Laboruntersuchungen innerhalb von 2 Wochen vor der Visite zu Woche 0 durchgeführt wurden. - Woche 0 (nicht erforderlich, wenn Screening-Laboruntersuchungen innerhalb von 2 Wochen vor der Visite zu Woche 0 durchgeführt wurden), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) - FES-Visite (wenn zutreffend) Laufende Teilnehmerüberprüfung <u>Begleitmedikation:</u> - Screening: Die Dokumentation der Begleitmedikationen sollte nach Unterschreiben der Einverständniserklärung erfolgen und während der Screeningperiode fortgesetzt werden. - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 - SID-Visite (wenn zutreffend) - FES-Visite (wenn zutreffend) <u>UE:</u> - Screening: Das berichten der UE sollte nach Unterschreiben der Einverständniserklärung beginnen und während der Screeningperiode fortgesetzt werden. - Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend) <u>Mit MC assoziierte Hospitalisierungen und Operationen:</u> • Woche 0, 4 (optional), 8, 12 (Ileokoloskopie nicht enthalten), 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 (Ileokoloskopie nicht enthalten) • SID-Visite (wenn zutreffend) • FES-Visite (wenn zutreffend)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Anschluss an die Überprüfung der Ergebnisse der Phase-II-Studie GALAXI 1 zu Woche 48, ist der Sponsor mit den Zulassungsbehörden in Gespräche hinsichtlich der Studienendpunkte und Analysen des Phase-III-Studienprogramms eingetreten. Ergebnis dieser Gespräche war, dass die co-primären Endpunkte der GALAXI Phase-III-Studien für die USA und andere Länder und Gebiete auf der Welt modifiziert wurden, wodurch die Globalen co-primären Endpunkte entstanden. Die Globalen co-primären Endpunkte bilden nun sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Wirksamkeit von Guselkumab vs. Placebo ab. Da andere Zulassungsbehörden (darunter die EMA) es bevorzugten die co-primären Endpunkte zu Woche 12 beizubehalten, werden diese nun als Regionale co-primäre Endpunkte bezeichnet. Der Abschnitt „Endpunkte und Hypothesen“ für die Phase-III-Studien GALAXI 2 und GALAXI 3 (Abschnitt 3.2.2) enthält daher im Protokoll-Amendment 5 zwei Module, wobei sich das erste Modul auf die Globalen Endpunkte und Hypothese (im Folgenden „Globales Modul“) bezieht und das zweite auf die Regionalen Endpunkte und Hypothesen (im Folgenden „Regionales Modul“). Im Regionalen Modul sind sowohl die ursprünglichen co-primären Endpunkte als auch die ursprünglichen Sekundären Endpunkte zur Bewertung der langfristigen Wirksamkeit erhalten geblieben. Es wurden außerdem die Kortikosteroid-freie Klinische Remission und das Endoskopische Ansprechen, jeweils zu Woche 48 und zusätzlich der zusammengesetzte Endpunkt „Klinische Remission zu Woche 48 <u>und</u> Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48“ den Sekundären Endpunkten hinzugefügt. Die Analysen im vorliegenden Dossier basieren mit Bezugnahme auf das europäische Zulassungsverfahren auf dem Regionalen Modul.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	GALAXI 2 und GALAXI 3 sind separate Studien und werden eine separate Kontrolle des Typ-I-Fehlers auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 haben. Die Power für die Hauptendpunkte sowie die Anzahl der Teilnehmer, die für die Beurteilung der Sicherheit von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Guselkumab bei MC benötigt wird, wurden bei der Bestimmung der angemessenen Stichprobengröße für diese Phase-III-Studien berücksichtigt. Basierend darauf wird eine Gesamtstichprobengröße von etwa 980 Teilnehmern (etwa 490 Teilnehmer pro Studie, bestehend aus jeweils 140 Teilnehmern in jeder der beiden Guselkumab-Behandlungsgruppen, jeweils 70 Teilnehmern in der Placebo-Behandlungsgruppe und 140 Teilnehmern in der Ustekinumab-Gruppe) für die co-primären Endpunkte (sowohl Global als auch Regional) in jeder Studie mindestens 90% Power liefern (basierend auf einem Chi-Quadrat Test zum zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau). Regionale co-primäre Zielkriterien Annahmen: • <u>Klinische Remission zu Woche 12:</u> ○ Die Placebo- und Guselkumab-Ansprechraten für den Endpunkt <i>Klinische Remission</i> zu Woche 12 wurde aus dem randomisierten Placeboarm bzw den Guselkumabarmen der Phase-II-Studie (GALAXI 1) hergeleitet. In GALAXI 1 haben 6 von 55 (10,9%) der Teilnehmer im Placeboarm zu Woche 12 eine Klinische Remission erreicht. Daher wird eine Placebo-Ansprechraten von 10-15% angenommen. In der kombinierten Guselkumab-Gruppe erreichten 86 von 165 (52,1%) der Teilnehmer, die zu Woche 0 randomisiert worden waren, zu Woche 12 eine Klinische Remission. Der Behandlungseffekt gegenüber Placebo betrug insgesamt 41%. Basierend darauf, wird eine Differenz von 35-40% zwischen Guselkumab und Placebo angenommen. • <u>Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12:</u> ○ Die Placebo- und Guselkumab-Ansprechraten für den Endpunkt <i>Endoskopisches Ansprechen</i> zu Woche 12 wurde aus dem randomisierten Placeboarm bzw den Guselkumabarmen der Phase-II-Studie (GALAXI 1) hergeleitet. In GALAXI 1 haben 7 von 55 (12,7%) der Teilnehmer im Placeboarm zu Woche 12 ein <i>Endoskopisches Ansprechen</i> erreicht. Daher wird eine Placebo-Ansprechraten von 10-13% angenommen. In der kombinierten Guselkumab-Gruppe erreichten 57 von 165 (34,5%) der Teilnehmer, die zu Woche 0 randomisiert worden waren, zu Woche 12 ein <i>Endoskopisches Ansprechen</i>. Der Behandlungseffekt gegenüber Placebo betrug insgesamt 22%. Basierend darauf, wird eine Differenz von 20-25% zwischen Guselkumab und Placebo angenommen. Power: • <u>Klinische Remission zu Woche 12:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unter der Annahme einer klinischen Remission zu Woche 12 stellen N= 280 Teilnehmer in der kombinierten Guselkumab-Gruppe und N= 70 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe eine Stichprobengröße dar, die eine statistische Power von >99% bei einer insgesamt kontrollierten Typ-I-Fehlerquote von 0,05 (zweiseitig) liefert. Dabei wird von einer klinischen Remissionsrate von 10-15% für Placebo und einem Unterschied von 35-40% zwischen Guselkumab und Placebo basierend auf der Phase-II-Studie (GALAXI 1) ausgegangen. • <u>Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12:</u> Unter der Annahme eines endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 stellen N= 280 Teilnehmer in der Guselkumab-Gruppe und N= 70 in der Placebo-Gruppe eine Stichprobengröße dar, die eine statistische Power von circa 95% bei einer insgesamt kontrollierten Typ-I-Fehlerquote von 0,05 (zweiseitig) liefert. Dabei wird von einer endoskopischen Ansprechrate von etwa 10-13% für Placebo und einem Unterschied von 20-25% zwischen Guselkumab und Placebo basierend auf der Phase-II-Studie (GALAXI 1) ausgegangen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen für GALAXI 2 oder GALAXI 3 geplant. Ein Studienteilnehmer wird als Studienabschlussteilnehmer betrachtet, wenn er oder sie die Bewertungen bis zur FES-Visite entsprechend dem Zeitplan der Aktivitäten abgeschlossen hat. Wenn ein Studienteilnehmer die Studienintervention abbricht oder vor Abschluss der Studie aus der Studie ausscheidet, sollten die Bewertungen gemäß dem Zeitplan der Aktivitäten durchgeführt werden. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch Die Studienbehandlung <u>muss unter den folgenden Bedingungen eingestellt</u> werden: • Initiierung von Medikation/Therapie, die im Studienprotokoll verboten wurde • Der Studienteilnehmer hatte eine mit MC verbundene Operation, die auf eine fehlende Wirksamkeit der Studienintervention hinwies oder die zukünftige Fähigkeit zur Bewertung der Wirksamkeit mit dem CDAI oder anderen für den Nachweis der Wirksamkeitsendpunkte erforderlichen Instrumenten ausschließt. Hinweis: Andere zulässige mit MC verbundene Operationen (z. B. zur Behebung langanhaltender Komplikationen wie Stenosen oder für symptomatische nicht heilende Fisteln, bei Studienteilnehmern, die eine Verbesserung durch die Studienintervention erfahren) außer geringfügigen Eingriffen (z. B. Platzierung eines Setons oder kutane Drainage eines Abszesses) sollten auf nach der FES-Visite verschoben werden, es sei denn, es ist notwendig,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um das Wohlergehen und/oder die Sicherheit des Studienteilnehmers zu gewährleisten. • Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während der Studie • Rückzug der Zustimmung der Verabreichung der Studienmedikation • Entwicklung einer systemischen opportunistischen Infektion • Der Studienteilnehmer konnte die Tuberkulose-Screening-Kriterien nicht erfüllen • Der Studienteilnehmer hat eine schwere unerwünschte Reaktion, die mit einer Injektion oder einer Infusion zusammenhängt, einschließlich einer Reaktion an der Injektionsstelle oder einer Infusionsreaktion, die zu einem Bronchospasmus mit Keuchen und/oder Dyspnoe führt, die eine respiratorische Unterstützung erfordert ODER die zu einer symptomatischen Hypotonie mit einem systolischen Blutdruckabfall von >40 mm Hg oder Blutdruck von <90/60 mm Hg führt • Der Studienteilnehmer hat eine Reaktion, die zu Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag führt (was auf Serumkrankheit hindeutet und nicht repräsentativ für Anzeichen und Symptome anderer anerkannter klinischer Syndrome ist), die 1 bis 14 Tage nach einer Injektion der Studienintervention auftritt. Diese können mit weiteren Ereignissen wie Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Schluckbeschwerden, Urtikaria, Halsschmerzen und/oder Kopfschmerzen einhergehen • Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen, die nicht vorübergehend sind und nicht durch andere Ursachen erklärt werden können • Diagnose eines bösartigen Tumors (mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalisierten Basalzellkarzinomen der Haut, die behandelt wurden und bei denen es keinerlei Hinweise auf verbleibende Erkrankungen gibt) • Der Untersuchungsbeauftragte glaubt, dass es aufgrund von Sicherheitsaspekten das Beste für den Teilnehmer ist, die Teilnahme an der Studie zu beenden Die Einstellung der Studienintervention eines Teilnehmers muss unter den folgenden Bedingungen <u>ernsthaft in Betracht gezogen</u> werden: • Anhaltende unzureichende Reaktion oder Verschlechterung des MC a. Veränderung des CDAI von <70 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und hat einen CDAI von >220 sowohl zu Woche 20 als auch zu Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. unerwünschte Ereignisse, die mit einer klinisch signifikanten Verschlechterung des Morbus Crohn zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie übereinstimmen Diese Ereignisse müssen vom Prüfer bewertet werden. Eine Konsultation mit dem medizinischen Monitor der Studie kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, nach Ermessen des Prüfers. Die Einstellung der Studienintervention muss bei Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Verschlechterung des MC in Betracht gezogen werden, wenn die Fortsetzung der Studienintervention nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers liegt. - Entwicklung einer schweren Infektion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Sepsis oder Pneumonie - Suizidgedanken mit der Absicht zu handeln („Ideationslevel 4“), Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Absicht („Ideationslevel 5“) oder jegliches suizidales Verhalten (unterbrochener Suizidversuch, abgebrochener Suizidversuch oder vorbereitende Verhaltensweisen für einen Suizidversuch) in einer C-SSRS-Bewertung nach der Basislinie. Wenn ein Teilnehmer aufgrund einer Bewertung durch einen Psychologen angemessen mit Psychotherapie und/oder Pharmakotherapie behandelt werden kann, kann der Teilnehmer nach Ermessen des Prüfers mit der Behandlung fortfahren, wenn dies vom medizinischen Monitor oder dessen Beauftragtem genehmigt wird. Die Diskussion über solche Teilnehmer mit dem medizinischen Monitor oder dessen Beauftragtem ist erforderlich - Entwicklung einer schweren Reaktion an der Injektionsstelle oder Infusionsreaktion Studienteilnehmer werden aus den 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 <i>Electronic Case Report Form</i> (eCRF) und im Quelldokument dokumentiert werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird vor dem Beginn der Studie mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zentral vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das Interaktive Web Response System (IWRS) verwendet.
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: Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 zentral über das IWRS. Allocation Concealment: Der Anfragende muss bei seiner Nutzeridentifikation und persönlichen Identifikationsnummer nutzen und erhält daraufhin die relevanten Informationen zum Studienteilnehmer, um diesen eindeutig zu identifizieren. Durchführung der Zuteilung: 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 und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
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 erfolgte zu Woche 0. 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 IWRS verwendet, das für jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
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?	Verblindung Allgemein: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, ist das Behältnis der Studienmedikation mit einem Etikett versehen, das mit Informationen zum Protokollnamen, der Medikationsnummer und einer Referenznummer beschriftet ist. Die Medikationsnummer wird in das eCRF eingetragen, wenn die Intervention verabreicht wird. Die aktiv wirksame Studienintervention und das entsprechende Placebo sehen jeweils identisch aus. Daten, die potenziell die Zuteilung aufdecken könnten (beispielsweise Serum Konzentration der Studienintervention oder Antikörper gegen die Studienintervention) werden besonders vorsichtig behandelt, um die Integrität der Verblindung zu erhalten und das Verzerrungspotenzial zu minimieren. Dies kann besondere Vorkehrungen beinhalten, wie die entsprechenden Daten abgeteilt von Prüfarzten, klinischem Team und ggf. weiteren Personen zu halten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a) Studienteilnehmer/ Patienten Alle Studienteilnehmer erhalten im Rahmen der LTE ihre aktive oder Placebo Studienbehandlung weiterhin in einer verblindeten Form, bis die Studie entblindet wird. Dies wird nach Woche 48-Datenbankschluss und der Finalisierung der Woche 48-Analysen der Phase-II-Studie (für Teilnehmer, die aus GALAXI 1 in die LTE kommen) bzw. der Phase-III-Studien (für Teilnehmer, die aus GALAXI 2 oder GALAXI 3 in die LTE kommen) geschehen. b) Diejenigen, die die Intervention durchführten Die Prüfvärzte erhalten keine Randomisierungs-codes. Die Codes verbleiben innerhalb des IWRS, was in individuellen Fällen zur Entblindung eines Teilnehmers genutzt werden kann. Die Ergebnisse der CRP und fäkalen Calprotectin Tests, die nach Baseline durch das zentrale Labor durchgeführt werden, werden für die Studienzentren verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen Nach Woche 48 wird die Behandlungszuweisung für alle Teilnehmer der Studie aufgedeckt und dem Sponsor zur Analyse übermittelt. Der Sponsor bleibt bis zu Woche 48-Datenbankschluss verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	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 eCRF eingetragen. Die aktiv wirksame Studienintervention und das entsprechende Placebo sehen jeweils identisch aus. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung werden außerdem Placebo-Administrationen vorgenommen (s.c. und i.v.), da die Dosierungsintervalle zwischen den Studienarmen teilweise voneinander abweichen: • Alle Teilnehmer erhalten zu Woche 0 zwei i.v.-Infusionen (1 aktive + 1 Placebo ODER 2 Placebo) und eine i.v.-Infusion zu Woche 4, 8 und 12 (aktiv oder Placebo) • Alle Teilnehmer erhalten eine s.c.-Injektion (aktiv oder Placebo) zu Woche 8 und bis zu drei s.c. Injektionen (aktiv oder Placebo) zu jeder Visite von Woche 12 bis 140.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalyse: Die Analysen der regionalen co-primären Endpunkte erfolgen nach sogenannten <i>Estimands</i>. Ein <i>Estimand</i> enthält eine genaue Definition des zu untersuchenden Behandlungseffekts, die sich aus den folgenden 5 Attributen zusammensetzt: Intervention, Population, Variable (Endpunkt), zwischenzeitlich aufgetretene Ereignisse (<i>Intercurrent Events</i>, ICE) und Strategien diese zu adressieren und die Zusammenfassung auf Populationsebene. Für die sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte werden ebenfalls Estimands definiert, die je nach Komparator (Placebo oder Ustekinumab) und Analysezeitpunkt (Woche 12 oder Woche 48) in 3 Sets eingeteilt werden. Dies gilt analog für die binären explorativen Endpunkte. <u>Regionale Primäranalyse</u> Zur Prüfung der regionalen co-primären Endpunkte wird die Wirksamkeit der Induktionsdosis von Guselkumab im Vergleich zu Placebo zu Woche 12 verglichen. Zu diesem Zweck werden innerhalb jeder Studie die beiden Guselkumab-Gruppen, die randomisiert die gleiche Guselkumab-Induktionsbehandlung bis zur Woche 12 erhalten, für diese Vergleiche kombiniert. Die Analyse basiert auf dem Primären Analyseset (PAS) und erfolgt nach dem Intent-To-Treat-Prinzip (ITT: <i>Intention To Treat</i>). Um den Typ-I-Fehler auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu kontrollieren, wird ein festgelegter sequenzieller Testansatz verwendet, bei dem die folgenden beiden co-primären Endpunkte nacheinander getestet werden: • Klinische Remission zu Woche 12 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 Es wird ein CMH-Test (zweiseitig) verwendet, der nach Baseline CDAI-Score (≤ 300 oder > 300), Baseline SES-CD-Score (≤ 12 oder > 12), Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein) und der Behandlung mit Kortikosteroiden zu von Baseline (ja/nein) stratifiziert ist. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Innerhalb jeder Studie werden die wichtigsten sekundären Endpunkte zwischen der kombinierten Guselkumab-Induktionsdosisgruppe und der Placebogruppe (für kurzfristige Endpunkte) oder zwischen jeder Guselkumab-Dosisgruppe und der Placebogruppe (oder Ustekinumab-Gruppe) für langfristige Endpunkte verglichen (Sets 1-3). Die Analyse basiert auf dem PAS. Das PAS enthält alle Patienten, die randomisiert wurden, jeweils eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und den SES-CD Einschlusskriterien gemäß Protokoll-Amendment 3 entsprechen (Screening SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung). Für CDAI- und SES-CD-bezogene Endpunkte, bei denen auf Grund fehlender Daten kein Score berechnet werden kann, werden mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. Die Patienten werden entsprechend ihrer Interventionsgruppe, in die sie ursprünglich randomisiert wurden, analysiert (ITT). Die Vergleiche für die wichtigen sekundären Endpunkte erfolgen in Bezug auf die gesamte Risikodifferenz (RD) für mehrere 2x2 Tabellen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 unter der Verwendung eines beidseitigen Tests. Für alle drei Arten von Vergleichen werden die adjustierten Behandlungsunterschiede, 95% Konfidenzintervalle und p-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Werte werden mittels CMH-Stratifikationsgewichten und dem Sato-Varianzschätzer berechnet. Die Stratifikationsvariablen umfassen den Baseline CDAI (≤ 300 oder >300), Baseline SES-CD (≤ 12 oder >12), das Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein) und die Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein). Ein Testverfahren zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 für die co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte wird für jede Studie separat durchgeführt. Um das Fehlerrisiko bei multiplen Tests zu kontrollieren, wird bei den globalen und regionalen sekundären Endpunkten die Hochberg-Methode verwendet. Darüber hinaus gibt es separate Testverfahren für die globalen und regionalen Endpunkte. Jede Studie wird mit einem separaten Testverfahren getestet. Innerhalb des globalen Testverfahrens jeder Studie können einige Tests jeder Guselkumab-Gruppe gegen Ustekinumab auf Daten basieren, die über Studien hinweg zusammengefasst wurden. Explorative Endpunkte (Set 6): Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich die geplanten Analysen für die explorativen Endpunkte aus Set 6 dargestellt. Die Vergleiche der in Set 6 dargestellten Endpunkte erfolgen separat für jede Studie zwischen den Gruppen, die Guselkumab erhalten haben und der randomisierten Ustekinumab-Gruppe durchgeführt. <u>Binäre Endpunkte</u> Für den Vergleich der binären Endpunkte werden der Estimand Approach und der verwendete Schätzer für die wichtigen sekundären Endpunkte zu Woche 48 verwendet. Fehlende Werte werden mithilfe der NRI ersetzt. <u>Kontinuierliche Endpunkte</u> Die Eigenschaften der Schätzmethode für kontinuierliche Endpunkte werden denen von Set 3 entsprechen. Dies schließt die Hauptsekundärendpunkte in Bezug auf die Studienintervention, die Population und ICEs mit ein. Wenn ein Teilnehmer ein ICE der Kategorie 1-3 oder 5 hat, werden die Baseline-Werte für den Endpunkt ab dem Zeitpunkt des ICE zugewiesen. Für ICEs der Kategorie 4, werden die beobachteten Werte für den Endpunkt verwendet, sofern diese verfügbar sind. Kontinuierliche Endpunkte zur Wirksamkeit, die über mehrere Zeitpunkte nach der Baseline bis zur Woche 48 gesammelt wurden, werden mithilfe des <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM) verglichen, um den Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab zu testen. Es basiert auf der Missing at Random-Annahme, wodurch fehlende Daten durch die Korrelation der wiederholten Messungen im Modell

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		berücksichtigt werden. Die explorativen Variablen des MMRM umfassen die Behandlungsgruppe, die Visite, den entsprechenden Baseline-Wert, das Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein), Baseline CDAI-Score (≤ 300 oder > 300), Baseline SES-CD-Score (≤ 12 oder > 12), den Einsatz von Kortikosteroiden zu Baseline (ja/nein), einen Interaktionsterm von der Visite mit Behandlungsgruppe und einen Interaktionsterm von der Visite mit entsprechendem Baseline-Wert. Die Veränderungen der CDAI- und SES-CD-Endpunkte im Vergleich zur Baseline werden im Modell nicht berücksichtigt, da die Baseline-Werte bereits als Faktoren im Modell enthalten sind. Für Endpunkte, bei denen histologische Indexwerte fehlen, erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Die Veränderung von Baseline zu Woche 48 werden mithilfe des MMRM-Modells verglichen. Dabei wird die Behandlung als fester Faktor und Baseline Score, Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja/nein), CDAI-Score (≤ 300 oder > 300), Baseline SES-CD-Score (≤ 12 oder > 12) und Baseline Kortikosteriodeinnahme (ja/nein) als Kovariablen verwendet. Die Schätzwerte des Behandlungsunterschieds zwischen Guselkumab und Ustekinumab werden durch die Differenz der kleinsten Quadrate der Mittelwerte (<i>Least Squares Means</i>, LSmeans) gebildet. Das 95% - Konfidenzintervall für die Unterschiede in den LSmeans und die p-Werte werden mittels MMRM berechnet. Um wiederholte Messungen innerhalb einer Person zu berücksichtigen, wird eine Kovarianzmatrix mit einem unstrukturierten Muster. Für den F-Test werden die Freiheitsgrade mithilfe der Kenward-Rogers-Näherung bestimmt. Falls die Annahme einer Normalverteilung in Frage steht, wird eine geeignete Transformation gewählt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert: Demografische Merkmale • Alter ($\leq$Medianalter, $>$Medianalter) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit • Gewicht bei Baseline (Median, Quartile) • Geografische Region (Asien, Osteuropa, Nordamerika, Rest der Welt) Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika • Dauer der MC-Erkrankung (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre bis ≤ 15 Jahre oder > 15 Jahre) • Betroffene gastrointestinale Bereiche basierend auf der Bewertung durch einen zentralen Gutachter (nur Ileum, nur Kolon, Ileum und Kolon) • CDAI-Score (≤ 300, > 300) • CRP (≤ 3 mg/l, > 3 mg/l) • CRP (≤ 5 mg/l, > 5 mg/l)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Fäkales Calprotectin (≤ 250 µg/g, >250 µg/g) - SES-CD (≤ 12, >12) - Täglicher SF-Wert ≥ 4 und/oder tägliche AP-Wert ≥ 2 (ja, nein) Begleitende Medikamenteneinnahme zu Beginn der Studie - Orale 5-Aminosalicylsäure-Verbindungen (empfangen, nicht empfangen) - Orale Kortikosteroide einschließlich Budesonid und Beclomethason-Dipropionat (empfangen, nicht empfangen) 6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat (empfangen, nicht empfangen) - Orale Kortikosteroide und (6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat) (empfangen, nicht empfangen) - Orale Kortikosteroide oder (6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat) (empfangen, nicht empfangen) MC bezogene Medikamentenanamnese - Refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat (ja, nein) - Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden (ja, nein) - Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden, aber nicht refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat (ja, nein) - Refraktär, abhängig oder intolerant gegenüber oralen oder i.v. Kortikosteroiden und refraktär oder intolerant gegenüber 6-Mercaptopurine/ Azathioprine/ Methotrexat (ja, nein) - Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (ja, nein) - Versagen auf eine vorangegangene Biologika-Therapie (Status = ja) - Versagen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie (Status = nein) - Bio naiv - Bio vorbehandelt (aber ohne nachgewiesenes Versagen) - Teilnehmer mit Versagen auf eine Biologika-Therapie Primäres Therapieversagen, sekundäres Therapieversagen oder Intoleranz gegenüber - Mindestens ein TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) - Zwei oder mehr TNF-alpha-Inhibitor - Nur TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) - Vedolizumab (ja, nein)

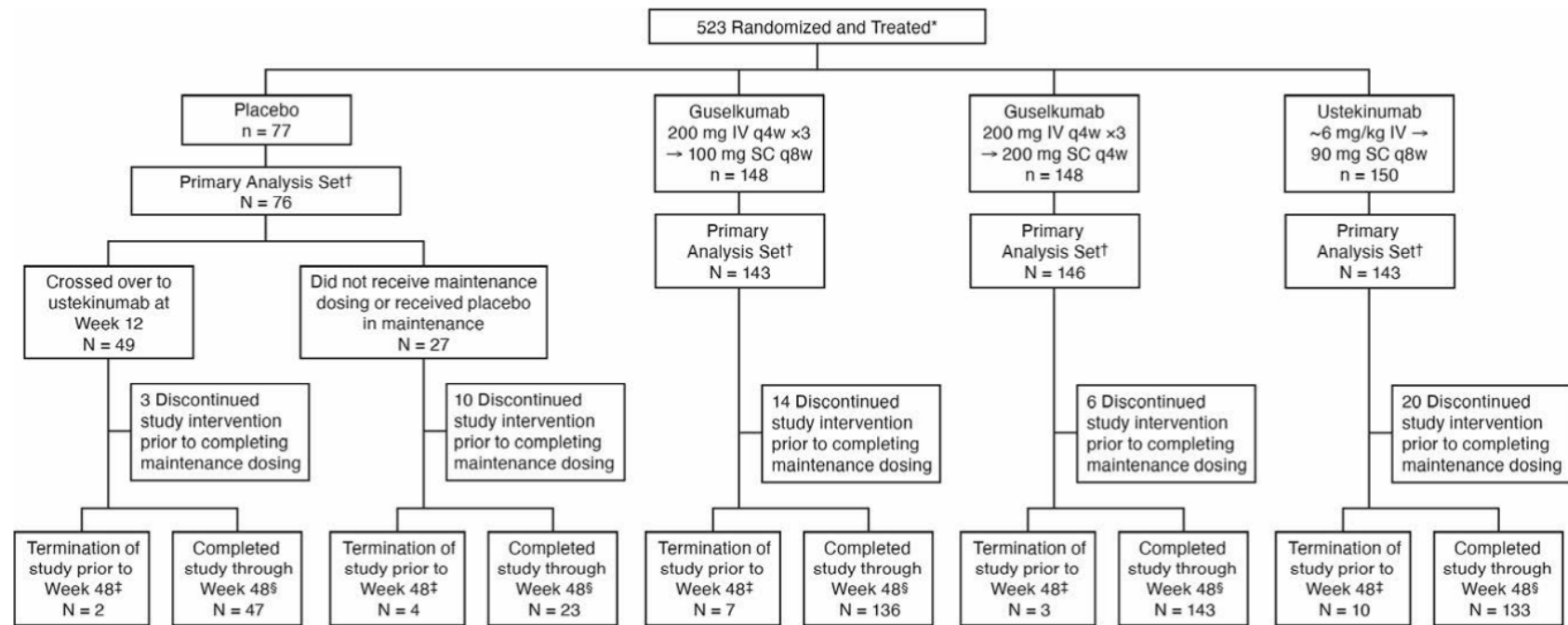
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Vedolizumab und mindestens ein TNF-alpha-Inhibitor (ja, nein) Für Teilnehmer mit einem Therapieversagen bei mindestens einem TNF-alpha-Inhibitor ○ Primäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Sekundäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Unverträglichkeit (ja, nein) Für Teilnehmer mit einem biologischem Versagen unter Vedolizumab ○ Primäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Sekundäres Nichtansprechen (ja, nein) ○ Unverträglichkeit (ja, nein) Um die Robustheit der co-primären Endpunkte zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen für das klinische Ansprechen zu Woche 12 und die klinische Remission zu Woche 48 sowie das klinische Ansprechen zu Woche 12 und das endoskopische Ansprechen zu Woche 48 durchgeführt: • Tipping Point basierend auf mehrfacher Imputation mit Bernoulli • Mehrfache Imputation fehlender CDAI- oder SES-CD-Wertbestandteile
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	<u>GALAXI 2:</u> a) Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer: n=524 • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=148 • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=148 • Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=150 • Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=77 b) Anzahl der Studienteilnehmer, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=523 • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=148 • Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=148 • Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=150 • Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=77 c) Anzahl der Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: n=508 (PAS) Das PAS enthält alle Patienten, die randomisiert wurden, jeweils eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und den SES-CD Einschlusskriterien gemäß Protokoll-Amendment 3 entsprechen (Screening SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung). Für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Analysen im Dossier wurden alle Patienten gemäß ITT-Prinzip berücksichtigt (Randomisiertes-Set). - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=146 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=143 - Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=143 - Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=76 <u>GALAXI 3:</u> a) Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer: n=525 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=151 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=148 - Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=150 - Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=76 b) Anzahl der Studienteilnehmer, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=525 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=151 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=148 - Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=150 - Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=76 c) Anzahl der Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: n=513 (PAS) Das PAS enthält alle Patienten, die randomisiert wurden, jeweils eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und den SES-CD Einschlusskriterien gemäß Protokoll-Amendment 3 entsprechen (Screening SES-CD-Score ≥ 6 (oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung). Für die Analysen im Dossier wurden alle Patienten gemäß ITT-Prinzip berücksichtigt (Randomisiertes-Set). - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=150 - Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=143 - Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=148 - Placebo-Placebo oder Ustekinumab Cross-over: n=72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>GALAXI 2:</u> Abbruch der Studie vor Woche 48 (Analysegruppe aller Behandelten): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=7 (4,7%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=6 (4,1%) - Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=3 (2,0%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=3 (2,0%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=10 (6,7%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=9 (6,0%) - Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) <u>Placebo: n=4 (14,3%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=4 (14,3%) <u>Placebo → Ustekinumab: n=2 (4,1%)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Widerruf der Zustimmung: n=2 (4,1%) Behandlungsdisposition vor Abschluss der Erhaltungsdosis (Analysegruppe aller Behandelten): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=14 (9,5%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=4 (2,7%) - UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=2 (1,4%) - Mangelnde Wirksamkeit: n=4 (2,7%) - UE – Sonstige: n=2 (1,4%) - Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) - Schwangerschaft: n=1 (0,7%) <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=6 (4,1%)</u> - UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=1 (0,7%) - Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (0,7%) - UE – Sonstige: n=3 (2,0%) - Woche 20/24 Nichtansprechen: n=1 (0,7%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=20 (13,3%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=8 (5,3%) - UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=4 (2,7%) - Mangelnde Wirksamkeit: n=3 (2,0%) - UE – Sonstige: n=3 (2,0%) - Teilnehmer lehnt weitere Studienbehandlung ab: n=2 (1,3%) <u>Placebo: n=10 (35,7%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=2 (7,1%) - UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=5 (17,9%) - Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (7,1%) - Teilnehmer lehnt weitere Studienbehandlung ab: n=1 (3,6%) <u>Placebo → Ustekinumab: n=3 (6,1%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=1 (2,0%) - Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (2,0%) - Sonstige: n=1 (2,0%) <u>GALAXI 3:</u> Abbruch der Studie vor Woche 48 (Analysegruppe aller Behandelten): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n= 17 (11,5%)</u> - Widerruf der Zustimmung: n=14 (9,5%) - Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) - Sonstige: n=2 (1,4%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=13 (8,6%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=11 (7,3%) • Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) • Sonstige: n=1 (0,7%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=13 (8,7%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=12 (8,0%) • Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) <u>Placebo: n=4 (16,0%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=4 (16,0%) <u>Placebo → Ustekinumab: n=3 (5,9%)</u> • Widerruf der Zustimmung: n=3 (5,9%) Behandlungsdisposition vor Abschluss der Erhaltungsdosis (Analysegruppe aller Behandelten): <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 100 mg s.c. q8w: n=23 (15,5%)</u> • UE – Sonstige: n=7 (4,7%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=3 (2,0%) • UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=2 (1,4%) • Widerruf der Zustimmung: n=6 (4,1%) • Schwangerschaft: n=2 (1,4%) • Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) • Sonstige: n=2 (1,4%) • Sonstige – Andere größere Störungen (regionale Krisen in Russland und der Ukraine): n=1 (0,7%) <u>Guselkumab 200 mg i.v. q4w → 200 mg s.c. q4w: n=25 (16,6%)</u> • UE – Sonstige: n=7 (4,6%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=5 (3,3%) • UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=3 (2,0%) • Widerruf der Zustimmung: n=4 (2,6%) • Schwangerschaft: n=1 (0,7%) • Teilnehmer lehnt weitere Studienbehandlung ab: n=3 (2,0%) • Operation im Zusammenhang mit MC: n=2 (1,3%) <u>Ustekinumab ~6 mg/kg i.v. → 90 mg s.c. q8w: n=27 (18,0%)</u> • UE – Sonstige: n=4 (2,7%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=6 (4,0%) • UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=5 (3,3%) • Widerruf der Zustimmung: n=3 (2,0%) • Schwangerschaft: n=2 (1,3%) • Teilnehmer lehnt weitere Studienbehandlung ab: n=2 (1,3%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Operation im Zusammenhang mit MC: n=1 (0,7%) • Lost to Follow-up: n=1 (0,7%) • Eingeleitete verbotene Medikation: n=1 (0,7%) • Sonstige: n=2 (1,3%) <u>Placebo: n=8 (32,0%)</u> • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 (4,0%) • UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=5 (20,0%) • Widerruf der Zustimmung: n=2 (8,0%) <u>Placebo → Ustekinumab: n=6 (11,8%)</u> • UE – Sonstige: n=3 (5,9%) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2 (3,9%) • UE – Verschlechterung der Crohn-Erkrankung: n=1 (2,0%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: GALAXI 2: 08.01.2020 GALAXI 3: 22.01.2020 Studienende: nicht zutreffend 1. Datenschnitt (Woche 48): 16.10.2023 (GALAXI 3)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. AP: Abdominal Pain; BSFS: Bristol Stool Form Scale; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; eCRF: Electronic Case Report Form; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FES: Final Efficacy and Safety follow-up visit; GHAS: Global Histologic Disease Activity Score; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ICE: Intercurrent Events; ICF: Informed Consent Form; IL: Interleukin; ITT: Intention To Treat; i.v.: Intravenös; IWRS: Interaktives Web Response System; LSMeans: Least Squares Means; MC: Morbus Crohn; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; PAS: Primäres Analyseset; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient Reported Outcome; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; q4w: Alle 4 Wochen; q8w: Alle 8 Wochen; RD: Risikodifferenz; RHI: Robarts Histopathology Index; RLPH: Real-Life-Patient-Handling; s.c.: Subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SID: Study Intervention Discontinuation visit; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala, WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease		



* 1 participant was randomized but not treated.

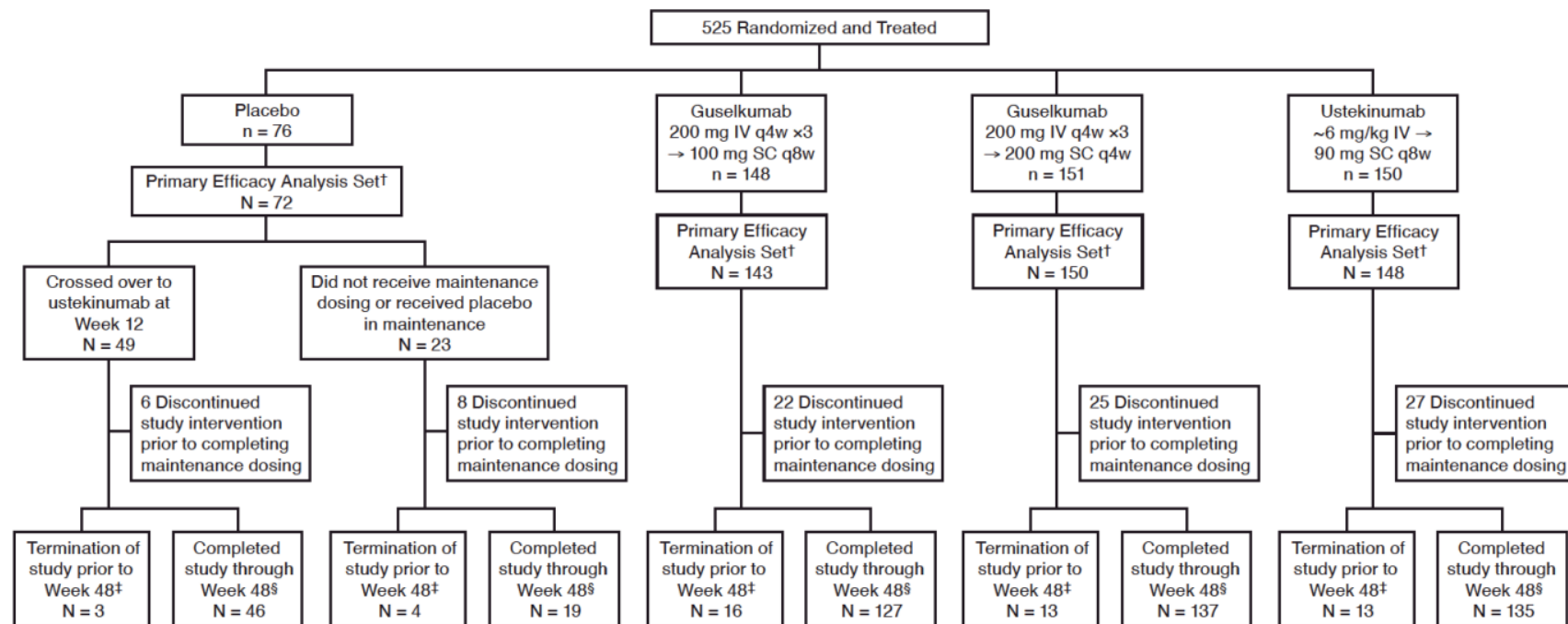
† The primary analysis set includes the 508 participants who were randomized and received at least 1 dose of study intervention (including a partial dose) and satisfied the SES-CD eligibility criteria adopted in Protocol Amendment 3 (ie, screening SES-CD score ≥ 6 [or ≥ 4 for participants with isolated ileal disease]).

‡ End of Study Disposition = 'Terminated' and study day is prior to Day 343.

§ Continued into LTE or completed Final Efficacy and Safety (FES) Visit prior to Week 48.

4859_v9

Abbildung 4-165 (Anhang): Flow Chart Studie CNTO1959CRD3001 (GALAXI 2)



† The primary efficacy analysis set includes the 513 participants who were randomized and received at least 1 dose of study intervention (including a partial dose) and satisfied the SES-CD eligibility criteria adopted in Protocol Amendment 3 (ie, screening SES-CD score ≥ 6 [or ≥ 4 for participants with isolated ileal disease]).

‡ End of Study Disposition = 'Terminated' and study day is prior to Day 343.

§ Continued into LTE or completed Final Efficacy and Safety (FES) Visit prior to Week 48.

4848_v9

Abbildung 4-166 (Anhang): Flow Chart Studie CNT01959CRD3001 (GALAXI 3)

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. Quellspezifische 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 4-345 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 1

Studie: _____ GALAXI 1 (CNT01959CRD3001) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokollamendment 5 (40)	A
SAP Amendment 1 (162)	B
Studienbericht (CSR) (7)	C
Zusatzanalysendokument (10)	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 GALAXI 1 um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-(Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III 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.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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).

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte 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. (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate 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 (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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt 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 CNTO1959CRD3001 (GALAXI 1) 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: SES-CD-basierte Endpunkte (Endoskopisches Ansprechen, Endoskopische Remission, Endoskopische Heilung)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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, indem die Auswertung der Endoskopie zentral von einer Einrichtung durchgeführt wurde, die sowohl hinsichtlich des Behandlungsarms als auch dem Zeitpunkt der Visite verblindet war (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen

Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 SES-CD 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitseffekte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing*

completely at random-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: PRO-2 Remission, Anhaltende PRO-2 Remission (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz), Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, 90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission

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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben 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 Endpunkte *PRO-2 Remission* und *Anhaltende PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 *EQ-5D VAS* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung

relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrücker 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 Endpunkte *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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: PGIS

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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 *PGIS* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitseffekte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im

Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: BSFS**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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 *BSFS* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitseffekte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: AP-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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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, D).

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 *AP-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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: Fistelfreiheit

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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im

Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

Der Patientenfluss 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 *Fistelfreiheit* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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: Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen**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 nicht umgesetzt, da ausschließlich Studienteilnehmer in die Analyse eingehen, bei denen zu Baseline mind. eine Fistel vorliegt. Der Anteil beträgt in beiden Studienarmen deutlich unter 70%. (A, B, 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:

Da das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* nicht umgesetzt ist, wird das Verzerrungspotenzial, trotz Erfüllung der Kriterien B.1, B.3 und B.4, als hoch eingeschätzt. Alternativ liegen Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten ITT-Population vor unter der Bezeichnung *Fistelfreiheit* (s.o.) (A, B, C, D).

Endpunkt: Endpunkte zu Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen/medizinischen Interventionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. (C, D)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu *Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen/medizinischen Interventionen* 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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:

Nach der Woche 12 IA führte eine dringend gebotene Sicherheitsmaßnahme (urgent safety measure, USM) aufgrund einer Toxischen Hepatitis im GUS 1.200 mg i.v.-Arm zu einer vorübergehenden

Aussetzung der Induktionsphase der GALAXI 1 Studie. Die vorübergehende Aussetzung begann am 24. Oktober 2019. Zu diesem Zeitpunkt der Induktionsphase hatten 51 der 360 randomisierten Studienteilnehmer ihre Induktionsbehandlung noch nicht abgeschlossen. Die Behandlung dieser 51 betroffenen Studienteilnehmer wurde abgebrochen und die protokollgemäßen Vorgänge bei Abbruch der Studienbehandlung sind in Kraft getreten. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des USM die Induktionsphase bereits abgeschlossen hatten (d. h. mindestens Woche 12 erreicht hatten), waren, sind nicht betroffen und nahmen weiterhin vollumfänglich an den im Studienprotokoll vorgesehenen Prozessen (Visiten, Verabreichung der Studienmedikation etc.) teil. Die betroffenen 51 Patienten sind im Primären Analyseset zur Wirksamkeit im Studienreport nicht enthalten. Im Safety Analyseset werden sie berücksichtigt. Dem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Da der Abbruch der Studienbehandlung im gegebenen Fall und insbesondere in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen weder mit der Sicherheit noch der Wirksamkeit der Studienintervention im Zusammenhang steht, sondern rein zufällig (Missing completely at random) erfolgte, liegt keine systematische Verzerrung der Ergebnisse vor. Der Vergleich der Baselinecharakteristika der vollständigen randomisierten Population und des Primären Analysesets zeigt für die Teilpopulation A zudem keine relevanten Unterschiede. Das PAS bildet daher adäquat die ITT-Population der Teilpopulation A ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

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 der Subkomponenten des IBDQ) 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, bzw. sind die Studienteilnehmer, die aufgrund des USM die Studienbehandlung abgebrochen haben und daher nicht Teil der Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind, ausreichend genau beschrieben. Es gilt zudem die *Missing completely at random*-Annahme, da der Ausschluss in den für das Dossier relevanten Studienarmen rein zufällig, ohne Zusammenhang mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit der Studienintervention erfolgte. 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:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Population, d. h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten randomisierten Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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.

Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt. 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 C-SSRS 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 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).

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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population der gesamten

randomisierten Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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.

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. 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 1 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).

Tabelle 4-346 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 2

Studie: _____ GALAXI 2 (CNT01959CRD3001) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokollamendment 5 (40)	A
SAP Amendment 1 (60)	B
Studienbericht (CSR (8))	C
Zusatzanalysendokument (10)	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 GALAXI 2 um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-(Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III 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.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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).

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte 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. (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate 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 (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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt 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 CNTO1959CRD3001 (GALAXI 2) 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).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SES-CD-basierte Endpunkte (Endoskopisches Ansprechen, Endoskopische Remission, Endoskopische Heilung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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, indem die Auswertung der Endoskopie zentral von einer Einrichtung durchgeführt wurde, die sowohl hinsichtlich des Behandlungsarms als auch dem Zeitpunkt der Visite verblindet war (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (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 SES-CD 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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: PRO-2 Remission, Anhaltende PRO-2 Remission (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz), Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, 90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission

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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (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 Endpunkte *PRO-2 Remission* und *Anhaltende PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie Kortikosteroid-freie *PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: EQ-5D VAS**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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.

(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 *EQ-5D VAS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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, PCS und MCS)

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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(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 Skalen des *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*, *PCS* und *MCS*) 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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/ PROMIS Fatigue SF-5A

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 Endpunkte *PROMIS Fatigue SF-7A* und *PROMIS Fatigue SF-5A* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: PGIS

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 *PGIS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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**5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.

(C, D)

7. 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).

8. 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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: BSFS

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

Wichtige Protokollabweichungen (major protocol deviations, MPDs) und deren mögliche Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in Abschnitt 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. (C, D)

7. 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).

8. 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 *BSFS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: AP-NRS

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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, D).

8. 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 *AP-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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: Fistelfreiheit

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss 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.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 *Fistelfreiheit* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten

Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen**5. 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).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Das ITT-Prinzip ist nicht umgesetzt, da ausschließlich Studienteilnehmer in die Analyse eingehen, bei denen zu Baseline mind. eine Fistel vorliegt. Der Anteil beträgt in beiden Studienarmen deutlich unter 70%. (A, B, C, D)

7. 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).

8. 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:

Da das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* nicht umgesetzt ist, wird das Verzerrungspotenzial, trotz Erfüllung der Kriterien B.1, B.3 und B.4, als hoch eingeschätzt. Alternativ liegen Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten ITT-Population vor unter der Bezeichnung *Fistelfreiheit* (s.o.) (A, B, C, D).

Endpunkt: Endpunkte zu (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss 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.

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.

(C, D)

7. 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).

8. 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 der Endpunkte zu (*MC-bedingten*) *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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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)

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 der Subkomponenten des IBDQ) 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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

5. 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).

6. 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 2 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 (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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 C-SSRS 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 2 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).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

5. 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).

6. 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 2 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population zu 100% der ITT-Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrucher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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. (C, D)

7. 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).

8. 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 2 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).

Tabelle 4-347 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALAXI 3

Studie: _____ GALAXI 3 (CNT01959CRD3001) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokollamendment 5 (40)	A
SAP Amendment 1 (60)	B
Studienbericht (CSR) (9)	C
Zusatzanalysendokument (10)	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 GALAXI 3 um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv- (Ustekinumab) und Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
 Die Randomisierung erfolgte 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)

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte 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. (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate 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 (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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt 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 CNTO1959CRD3001 (GALAXI 3) 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).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SES-CD-basierte Endpunkte (Endoskopisches Ansprechen, Endoskopische Remission, Endoskopische Heilung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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, indem die Auswertung der Endoskopie zentral von einer Einrichtung durchgeführt wurde, die sowohl hinsichtlich des Behandlungsarms als auch dem Zeitpunkt der Visite verblindet war (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(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 SES-CD 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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: PRO-2 Remission, Anhaltende PRO-2 Remission (einschließlich der Subkomponenten Abdomineller Schmerz und Stuhlfrequenz), Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission, 90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.

(C, D)

7. 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).

8. 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 Endpunkte *PRO-2 Remission* und *Anhaltende PRO-2 Remission* (einschließlich der Subkomponenten *Abdomineller Schmerz* und *Stuhlfrequenz*) sowie *Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* und *90-Tage Kortikosteroid-freie PRO-2 Remission* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: EQ-5D VAS**5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 *EQ-5D VAS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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, PCS und MCS)

5. 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).

6. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

7. 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).

8. 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 Skalen des *PROMIS-29* (einschließlich *Schmerzintensität NRS*, *PCS* und *MCS*) 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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/ PROMIS Fatigue SF-5A

9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

11. 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).

12. 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 Endpunkte *PROMIS Fatigue SF-7A* und *PROMIS Fatigue SF-5A* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: PGIS

9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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 *PGIS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten

Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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**9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: BSFS

9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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 Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *BSFS* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: AP-NRS

9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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. (C, D)

11. 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, D).

12. 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 *AP-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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: Fistelfreiheit**9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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 *Fistelfreiheit* 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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: Fistelansprechen und Vollständiges Fistelansprechen**9. 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).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Das ITT-Prinzip ist nicht umgesetzt, da ausschließlich Studienteilnehmer in die Analyse eingehen, bei denen zu Baseline mind. eine Fistel vorliegt. Der Anteil beträgt in beiden Studienarmen deutlich unter 70%. (A, B, C, D)

11. 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).

12. 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:

Da das ITT-Prinzip für die Endpunkte *Fistelansprechen* und *Vollständiges Fistelansprechen* nicht umgesetzt ist, wird das Verzerrungspotenzial, trotz Erfüllung der Kriterien B.1, B.3 und B.4, als hoch eingeschätzt. Alternativ liegen Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten ITT-Population vor unter der Bezeichnung *Fistelfreiheit* (s.o.) (A, B, C, D).

Endpunkt: Endpunkte zu (MC-bedingten) Hospitalisierungen, Aufsuchen einer Notaufnahme und Operationen**9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrecher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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 Endpunkte zu (*MC-bedingten*) *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. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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)

9. 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).

10. 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, die der Definition der Teilpopulation A entsprechen, 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. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei.

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.
(C, D)

11. 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).

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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 Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *IBDQ* (einschließlich der Subkomponenten des IBDQ) 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 erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. 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**9. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 3 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population zu 100% der ITT-Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrucher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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. (C, D)

11. 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).

12. 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 C-SSRS 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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 3 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).

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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 3 haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, somit entspricht die Safety-Population zu 100% der ITT-Population. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studien- und Therapieabbrucher einschließlich der Gründe für den jeweiligen Abbruch werden dargestellt.

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. (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 gemäß der Definition der Teilpopulation A, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Studienteilnehmer der Teilpopulation A der Studie GALAXI 3 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).

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

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)
Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche 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)	Ereignisse in den Guselkumab MC und CU-Studien, die die folgenden Kriterien erfüllen wurden durch einen vom Studienteam unabhängigen, verblindeten Arzt überprüft. Eine Auflistung der bestätigten MACE Ereignisse wurde erstellt, um die Analyse durchzuführen: SMQs: • Mit hämorrhagischen und zerebrovaskulären Unfällen assoziierte Zustände (SMQ - enge und breite Suche) • Ischämische Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (SMQ - enge Suche) • Herzinfarkt (SMQ - enge und breite Suche) PTs: Troponin anomal, Troponin I anomal Todesfälle: Alle Todesfälle
Venöse Thromboembolien	Thrombose der Vena axillaris, Thrombose der Vena brachiocephalica, Budd-Chiari-Syndrom, Tiefe Venenthrombose, Postoperative tiefe Beinvenenthrombose, Venöse Embolie, Leberventhrombose, Homans-Zeichen positiv, Vena-cava-inferior-Syndrom, Jugularvenenthrombose, Mahler-Zeichen, May-Thurner-Syndrom, Mesenteriale Venenthrombose, Lungenembolie während Schwangerschaft, Entbindung und Wochenbett, Eierstockvenenthrombose, Paget-Schroetter-Syndrom, Beckenvenenthrombose, Penisvenenthrombose, Periphere Venenthrombose, Ausweitung eines peripheren Venenthrombus, Lungenembolie nach einem Eingriff, Postpartale

UE von besonderem Interesse	MedDRA Suchbegriffe/Definition
	Venenthrombose, Lungenembolie, Lungeninfarkt, Mikroembolien der Lunge, Lungenthrombose, Lungenvenenthrombose, Nierenvenenthrombose, Hodenvenen-Thrombose, Thrombose der Milzvene, Thrombose der Vena subclavia, Corpora cavernosa-Thrombose, Embolie der Vena cava, Thrombose der Vena cava, Venenthrombose, Venenthrombose während der Schwangerschaft, Venenthrombose einer Extremität, Viszerale Venenthrombose
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche)
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 sowie UE, die im eCRF als Ereignis von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten dokumentiert wurden erfasst ^a .
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: electronic Case Report Form, HLT: High Level Term nach MedDRA, i.v.: intravenös, MACE: Major adverse cardiovascular events, MC: Morbus Crohn, PT: Preferred Term nach MedDRA, s.c.: subkutan, SMQ: Standardised MedDRA Query, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (7)	

UE von besonderem Interesse	MedDRA Suchbegriffe/Definition
Maligne Tumoren	Maligne Tumoren (SMQ - enge Suche)
Tuberkulöse Infektionen	Tuberkulöse Infektionen (HLT)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
Opportunistische Infektionen	Opportunistische Infektionen (SMQ - enge Suche)
Anaphylaktische und Serumkrankheitsähnliche 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)	Ereignisse in den Guselkumab MC und CU-Studien, die die folgenden Kriterien erfüllen wurden durch einen vom Studienteam unabhängigen, verblindeten Arzt überprüft. Eine Auflistung der bestätigten MACE Ereignisse wurde erstellt, um die Analyse durchzuführen: SMQs: • Mit haemorrhagischen und zerebrovaskulären Unfällen assoziierte Zustände (SMQ - enge und breite Suche) • Ischämische Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (SMQ - enge Suche) • Herzinfarkt (SMQ - enge und breite Suche) PTs: Troponin anomal, Troponin I anomal Todesfälle: Alle Todesfälle
Venöse Thromboembolien	Thrombose der Vena axillaris, Thrombose der Vena brachiocephalica, Budd-Chiari-Syndrom, Tiefe Venenthrombose, Postoperative tiefe Beinvenenthrombose, Venöse Embolie, Lebervenenenthrombose, Homans-Zeichen positiv, Vena-cava-inferior-Syndrom, Jugularvenenthrombose, Mahler-Zeichen, May-Thurner-Syndrom, Mesenteriale Venenthrombose, Lungenembolie während Schwangerschaft, Entbindung und Wochenbett, Eierstockvenenthrombose, Paget-Schroetter-Syndrom, Beckenvenenthrombose, Penisvenenthrombose, Periphere Venenthrombose, Ausweitung eines peripheren Venenthrombus, Lungenembolie nach einem Eingriff, Postpartale Venenthrombose, Lungenembolie, Lungeninfarkt, Mikroembolien der Lunge, Lungenthrombose, Lungenvenenthrombose, Nierenvenenthrombose, Hodenvenen-Thrombose, Thrombose der Milzvene, Thrombose der Vena subclavia, Corpora cavernosa-Thrombose, Embolie der Vena cava, Thrombose der Vena cava, Venenthrombose, Venenthrombose

UE von besonderem Interesse	MedDRA Suchbegriffe/Definition
	während der Schwangerschaft, Venenthrombose einer Extremität, Viszerale Venenthrombose
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (SMQ - enge Suche)
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 sowie UE, die im eCRF als Ereignis von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten dokumentiert wurden erfasst ^a .
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: electronic Case Report Form, HLT: High Level Term nach MedDRA, i.v.: intravenös, MACE: Major adverse cardiovascular events, MC: Morbus Crohn, PT: Preferred Term nach MedDRA, s.c.: subkutan, SMQ: Standardised MedDRA Query, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8, 9, 40, 165)	

Anhang 4-H: Berechnung der Skalenspannweite des PROMIS-29 PCS und MCS (T-Score)

Um die Skalenspannweite zur Berechnung der 15%-Schwelle herzuleiten wurde folgende Berechnung genutzt:

Schritt 1: Berechnung der z-Scores der Domänen des PROMIS-29 v2.0	
Für jede Domäne wird der z-score berechnet. Der eingesetzte Wert für jede Domäne ergibt sich aus dem besten bzw. schlechtesten möglichen T-Score für die jeweilige Domäne, gemäß des aktuellen PROMIS Manuals (79). Für die untere Grenze wird für jede Skala der jeweils schlechteste mögliche Wert (T-Score) und für die obere Grenze der bestmögliche Wert gemäß dem PROMIS Scoring Manual eingesetzt. Ein höherer Wert bedeutet immer, dass mehr vom jeweiligen Konzept vorhanden ist(79). Je nachdem, welches Konzept die jeweilige Skala abbildet, kann somit der niedrigste Wert den besten oder schlechtesten möglichen Wert abbilden (der höchste Wert ist analog zu interpretieren). Es wird jeweils ein z-Score für die Untergrenze und ein z-Score für die Obergrenze berechnet, wobei für die Untergrenze jeweils der schlechteste mögliche Wert einer Domäne eingesetzt wird und für die Obergrenze der bestmögliche Wert.	Angst: $z = (\text{Angst} - 50) / 10$; Depressivität: $z = (\text{Depressivität} - 50) / 10$; Fatigue: $z = (\text{Fatigue} - 50) / 10$; Physische Funktionen: $z = (\text{Physische Funktionen} - 50) / 10$; Schmerzbeeinträchtigung: $z = (\text{Schmerzbeeinträchtigung} - 50) / 10$; Schlafstörungen: $z = (\text{Schlafstörungen} - 50) / 10$; Soziale Rollen und Aktivitäten: $z = (\text{Soziale Rollen und Aktivitäten} - 50) / 10$; Schmerzintensität NRS: $z = (\text{Schmerzintensität NRS} - 2,31) / 2,34$
Zusammenfassende Variable „Schmerz“:	Schmerz_z wird gebildet als Durchschnitt aus Schmerzintensität NRS_z und Schmerzbeeinträchtigung_z
Zusammenfassende Variable „Emotionen“:	Schmerz_z wird gebildet als Durchschnitt aus Angst_z und Depressivität_z
Schritt 2: Berechnung der z-Scores des PCS und MCS	
Die z-Scores für den PCS und MCS ergeben sich aus der gewichteten Summe der z-Scores der einzelnen Domänen bzw. den zuvor berechneten zusammenfassenden Variablen „Schmerz“ und „Emotionen“. Die verwendeten Gewichtungen ergeben sich aus den von Hays et al. publizierten Scoring Koeffizienten (78). Es wird dabei jeweils der für die Ober- bzw. die Untergrenze berechnete z-Score der Einzeldomänen eingesetzt, sodass sich auch für PCS und MCS jeweils 2 z-Scores ergeben.	$\text{PCS\_z} = \text{Physische Funktionen\_z} * 0,872 + \text{Schmerz\_z} * (-0,094) + \text{Soziale Rollen und Aktivitäten\_z} * 0,113 + \text{Fatigue\_z} * (-0,009) + \text{Schlafstörungen\_z} * 0,002 + \text{Emotionen\_z} * 0,003$
	$\text{MCS\_z} = \text{Physische Funktionen\_z} * (-0,015) + \text{Schmerz\_z} * (-0,154) + \text{Soziale Rollen und Aktivitäten\_z} * 0,252 + \text{Fatigue\_z} * (-0,351) + \text{Schlafstörungen\_z} * (-0,139) + \text{Emotionen\_z} * (-0,257)$

Schritt 3: Berechnung der Ober- und Untergrenze des PCS und MCS als T-Score	
Um die Ober- und Untergrenze der beiden Summenscores als T-Score zu erhalten, werden wiederum jeweils der zuvor berechneten z-Scores für die Ober- und Untergrenze des PCS und MCS eingesetzt.	$\text{PCS} = 50 + (\text{PCS\_z} * 10)$ $\text{MCS} = 50 + (\text{MCS\_z} * 10)$
Abkürzungen: MCS: Mentaler Summenscore (Mental Component Score); NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physischer Summenscore (Physical Component Score); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System	