

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deucravacitinib (Sotyktu[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

*Aktive Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine
vorangegangene krankheitsmodifizierende
antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen
oder diese nicht vertragen haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	12
4.2.1 Fragestellung	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
4.2.3 Informationsbeschaffung	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	18
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	18
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	19
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	21
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Metaanalysen	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	27
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	28
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	36
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	42
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	48

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	50
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	60
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	60
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	61
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	62
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	62
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	67
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	68
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	68
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	68
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	68
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	69
4.6	Referenzliste.....	70
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		73
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		76
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		78
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		79
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		93
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Deucravacitinib.....	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	47
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	49
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	50
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	57
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	60
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	61
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	68
Tabelle 4-29 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-30 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-32 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-33 (Anhang): Suche im Studienregister CTIS – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-34 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	93
Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	97

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BID	Zweimal täglich
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DAS28-CRP	Disease Activity Score 28 with C-reactive Protein
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf

	Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
IL	Interleukin
ITT	Intention To Treat
JAK	Januskinase
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events)
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OLE	Open-Label-Extensionsphase
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (des SF-36)
PDE-4	Phosphodiesterase-4
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Preferred Terms
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
TYK2	Tyrosinkinase 2
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Deucravacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Informationsbeschaffung

Um geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu identifizieren, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage (siehe Abschnitt 4.2.5) durchgeführt. Die für die Studienselektion verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die oben genannte Fragestellung wider und sind im Abschnitt 4.2.2 im Detail beschrieben.

Für das vorliegende Dossier sollten alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Deucravacitinib berücksichtigt werden, die einen direkten Vergleich mit mindestens einem Wirkstoff der zVT ermöglichen. Es wurden jedoch keine Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllen. Somit sind für das vorliegende Dossier keine Studien verfügbar, auf deren Basis der medizinische Zusatznutzen von Deucravacitinib im Vergleich zur zVT formal abgeleitet werden kann.

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

Es wurden keine Studien identifiziert, auf deren Basis der medizinische Zusatznutzen von Deucravacitinib im Vergleich zur zVT formal abgeleitet werden kann, und es wurden keine Studien in das vorliegende Dossier eingeschlossen (s. o.). Daher entfällt eine Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft von Nachweisen und zur Synthese von Ergebnissen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es wurden keine Studien identifiziert, auf deren Basis der medizinische Zusatznutzen von Deucravacitinib im Vergleich zur zVT formal abgeleitet werden kann (s. o.).

Ergänzend wird in Abschnitt 4.4.2 der im Zulassungsverfahren festgestellte medizinische Nutzen von Deucravacitinib auf Basis der in den zulassungsbegründenden Studien beobachteten Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst. Darüber hinaus wird in Abschnitt 4.4.2 der Mehrwert, den Deucravacitinib den betroffenen Patient:innen im Anwendungsgebiet hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und einfacher Anwendung der Therapie bieten kann, vor dem Hintergrund des bestehenden therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet diskutiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da keine formal geeignete Evidenz zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Deucravacitinib gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegt (s. o.), wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Wie in Abschnitt 4.4.2 ergänzend dargelegt, weist Deucravacitinib neben dem durch die Zulassung nachgewiesenen medizinischen Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet auch weitere spezifische Eigenschaften auf, die einen patientenrelevanten behandlungsbezogenen Mehrwert darstellen können.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Deucravacitinib im Vergleich zur zVT zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende

antirheumatische (Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert.

Patientenpopulation

Die für die Bewertung relevante Patientenpopulation entspricht dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Deucravacitinib gemäß Fachinformation [1]:

„SOTYKTU wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“

Teilpopulationen

In Abhängigkeit von der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen, im Einklang mit vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der PsA (vgl. Modul 3B, Abschnitt 3.1):

- a) Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation a**).
- b) Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatikum (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation b**).

Intervention

Die zu untersuchende Intervention ist die Anwendung von Deucravacitinib (Sotyktu®) gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Deucravacitinib wird einmal täglich in einer Dosierung von 6 mg oral als Filmtablette eingenommen. Die Anwendung kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erfolgen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der medizinische Zusatznutzen von Deucravacitinib soll gegenüber der folgenden zVT – wie hergeleitet in Modul 3B, Abschnitt 3.1 – bewertet werden:

Teilpopulation a): Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Ein Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitor (Adalimumab *oder* Certolizumab Pegol *oder* Etanercept *oder* Golimumab *oder* Infliximab)
oder ein Interleukin (IL)-Inhibitor (Bimekizumab *oder* Guselkumab *oder* Ixekizumab *oder* Risankizumab *oder* Secukinumab *oder* Ustekinumab),
ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Teilpopulation b): Erwachsene mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit einem bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab *oder* Certolizumab Pegol *oder* Etanercept *oder* Golimumab *oder* Infliximab *oder* Bimekizumab *oder* Guselkumab *oder* Ixekizumab *oder* Risankizumab *oder* Secukinumab *oder* Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Im Einklang mit vergangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der PsA umfasst diese zVT ausschließlich bDMARDs und erachtet TNF- α - und IL-Inhibitoren als grundsätzlich gleichermaßen zweckmäßig. Die zVT-Bestimmung ist in Modul 3B, Abschnitt 3.1, ausführlich begründet.

Endpunkte

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet der aktiven PsA soll anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet werden.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Deucravacitinib soll Evidenz aus randomisierten, kontrollierten klinischen Interventionsstudien (RCT) herangezogen werden.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das vorliegende Dossier sollte gemäß der obigen Fragestellung Evidenz aus RCT, die den zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib mit mindestens einem Wirkstoff der zVT direkt vergleichen, herangezogen werden.

Entsprechend wurde eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Deucravacitinib durchgeführt. Die Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Es wurden jeweils nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

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

Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Deucravacitinib

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Patienten-population	1	Erwachsene Patient:innen mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien	Einschluss von Studien, deren Population von der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Zielpopulation gemäß der Zulassung von Deucravacitinib umfasst ist ^a
Intervention	2	Einmal tägliche orale Verabreichung von 6 mg Deucravacitinib, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Sotyktu® [1]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien	Einschluss von Studien mit zulassungskonformer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Vergleichs-therapie	3	Mindestens ein Behandlungsarm, in dem ein Wirkstoff der zVT zulassungskonform angewendet wird	3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien	Einschluss von Studien mit zulassungskonformer Behandlung mit mindestens einem Wirkstoff der zVT (vgl. Modul 3B)
Endpunkte	4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit)	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde erhoben	Einschluss von Studien mit Erhebung patientenrelevanter Endpunkte (vgl. Abschnitt 4.2.1)
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT	Einschluss randomisierter, direkt vergleichender interventioneller klinischer Studien
Behandlungsdauer	6	Mindestdauer der randomisierten, kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen	6	Die Behandlungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien	Einschluss von Studien mit zur Bewertung des Zusatznutzens ausreichender Behandlungsdauer bei einer chronischen Erkrankung mit kontinuierlicher Arzneimittelanwendung. Die Mindestdauer von 24 Wochen entspricht etablierten Anforderungen für Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet PsA [2, 3].
Publikationstyp	7	Berichterstattungen in englischer oder deutscher Sprache, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern (z. B. Studienberichte, Vollpublikation mit primären Studiendaten oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	7	Andere Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor); oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch	Berücksichtigung von Publikationen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Studienmethodik und -ergebnissen in Anlehnung an etablierte Kriterien zur Berichterstattung klinischer Interventionsstudien (z. B. CONSORT) enthalten. Berücksichtigung von Publikationen in deutscher oder englischer Sprache.

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

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Register-eintrag	–	–	8	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken:</i> Treffer ist ein Registereintrag, der auch in der separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurde	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken:</i> Formales Kriterium zur Vermeidung einer doppelten Selektion von Studienregistereinträgen, die als Treffer sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der systematischen Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Um einen Ausschluss relevanter Studien aus rein formalen Gründen auszuschließen, wurde verifiziert, dass möglicherweise relevante Studien in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden.
a: Studien konnten demnach auch eingeschlossen werden, wenn ihre Studienpopulation lediglich eine der beiden in Abschnitt 4.2.1 definierten Teilpopulationen abbildet. Generell wurden, dem Methodenpapier des (IQWiG) folgend [4], Studien eingeschlossen, in denen mindestens 80 % der Studienpopulation das hier definierte Einschlusskriterium erfüllen. Darüber hinaus konnten auch weitere Studien eingeschlossen werden, sofern die betreffenden, relevanten Patient:innen in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten. CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde über die Oberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, unter Verwendung von für die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien. Um eine möglichst hohe Sensitivität der Suchen zu erreichen, enthalten die Suchstrategien jeweils nur Suchbegriffe zu einem Konzept, d. h. nur Suchbegriffe zur Intervention Deucravacitinib. In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich ein validierter RCT-Filter verwendet [5].

Die Ergebnisse der bibliografischen Recherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die individuellen Suchstrategien für jede Datenbank und die entsprechenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dargestellt. Auflistungen der nach Sichtung im Volltext ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund finden sich in Anhang 4-C.

Die systematische bibliografische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib wurde am 13.04.2026 durchgeführt.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib wurden Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Die Suchen erfolgten für jedes Studienregister separat und mit an das jeweilige Register angepassten Suchstrategien. Zur Sicherstellung einer hohen Sensitivität umfassten die Suchen jeweils nur Suchbegriffe zu einem einzigen Konzept, d. h. nur Suchbegriffe zur Intervention Deucravacitinib. Die Ergebnisse der Recherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Suchstrategien, einschließlich der jeweiligen Trefferzahlen, sind im Detail in Anhang 4-B aufgeführt; eine Auflistung aller ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-D. Die beschriebenen Suchen in Studienregistern wurden am 13.04.2026 durchgeführt.

Darüber hinaus war für relevante Studien, die in den obigen Studienregistersuchen oder bibliografischen Recherchen identifiziert wurden, eine Suche nach Ergebnisberichten im EMA-Clinical-Data-Suchportal vorgesehen. Die Suche in der Studienergebnisdatenbank EMA-Clinical-Data entfiel, da in der vorausgegangenen Informationsbeschaffung keine relevanten Studien identifiziert wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zu den im Rahmen der vorangegangenen Informationsbeschaffung identifizierten relevanten Studien war eine Handsuche nach potenziell relevanten Dokumenten auf der Internetseite des G-BA vorgesehen, mit Suchbegriffen zu Wirkstoffbezeichnung sowie Name, Akronym und Identifikationsnummern der betreffenden Studien. Die Suche auf der Internetseite des G-BA entfiel jedoch, da in den vorausgegangenen Suchen keine relevanten Studien identifiziert wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1).

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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Hierfür wurden zunächst Treffer anhand eines Titel- und Abstract-Screenings als nicht relevante Treffer identifiziert und ausgeschlossen. Die verbliebenen Treffer wurden auf ihre Relevanz durch Sichtung des Volltextes geprüft. Die Bewertung und anschließende Selektion erfolgte anhand der in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Bei unterschiedlicher Einschätzung der Relevanz eines Treffers wurde versucht, durch Diskussion einen Konsens zu finden. War keine Einigung möglich, wurde eine dritte Person hinzugezogen.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine RCT identifiziert, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium gemäß Tabelle 4-1 erfüllen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Somit wurden keine Studien in die vorliegende Nutzenbewertung

eingeschlossen; auf eine Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft wird daher verzichtet.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine RCT identifiziert, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium gemäß Tabelle 4-1 erfüllen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Somit wurden keine Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen; auf eine Beschreibung von Studiendesign und -methodik wird daher verzichtet.

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

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.

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 (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine RCT identifiziert, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium gemäß Tabelle 4-1 erfüllen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Somit wurden keine Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen; auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung von Studienergebnissen wird daher verzichtet.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen 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 fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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 Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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).

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine RCT identifiziert, die den zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib mit mindestens einem Wirkstoff der zVT direkt vergleichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Die in den Recherchen identifizierten Placebo-kontrollierten RCT mit Deucravacitinib kommen aufgrund ihrer jeweiligen weiteren Ausschlussgründe nicht für adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher infrage (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden im vorliegenden Dossier keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos- sen/abgebro- chen/laufend)	Studiendauer gegebenen- falls Daten- schnitt	Therapiearme
IM011-084	nein	ja	abgeschlossen	Teil A: 16 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD • Deucravacitinib 12 mg QD • Placebo
				Teil B: 36 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD→Deucravacitinib 6 mg QD • Deucravacitinib 6 mg QD→Ustekinumab • Deucravacitinib 12 mg QD→Deucravacitinib 12 mg QD • Deucravacitinib 12 mg QD→Ustekinumab • Placebo→Ustekinumab
IM011-054 (POETYK- PsA-1)	ja	ja	laufend ^a	Placebo- kontrollierte Behandlungs- phase: 16 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD • Placebo
				Aktive Behandlungs- phase: 36 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD→Deucravacitinib 6 mg QD • Placebo→Deucravacitinib 6 mg QD
				OLE: 104 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD
IM011-055 (POETYK- PsA-2)	ja	ja	laufend ^a	Placebo- kontrollierte Behandlungs- phase: 16 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD • Placebo • Apremilast 30 mg BID (als Sicherheitsreferenzarm)
				Aktive Behandlungs- phase: 36 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD→Deucravacitinib 6 mg QD • Placebo→Deucravacitinib 6 mg QD • Apremilast 30 mg BID→Apremilast 30 mg BID (als Sicherheitsreferenzarm)
				OLE: 104 Wochen	• Deucravacitinib 6 mg QD

a: Randomisierte kontrollierte Studienphase abgeschlossen, Open-Label-Extensionsphase laufend.

BID: zweimal täglich; OLE: Open-Label-Extensionsphase; QD: einmal täglich.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Angaben zum Studienstatus ist der 13.04.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IM011-084	Ausschlusskriterium A3 – Die Studie untersucht in keinem der Behandlungsarme einen Wirkstoff der zVT und ermöglicht somit keinen direkten Vergleich gegenüber der zVT
IM011-054 (POETYK-PsA-1)	
IM011-055 (POETYK-PsA-2)	Ausschlusskriterium A6 – Die randomisierte, kontrollierte Behandlungsphase der Studie erfüllt nicht die Mindestdauer von 24 Wochen ^a
a: Für Studie IM011-055 liegt zusätzlich ein Sicherheitsreferenzarm mit dem Wirkstoff Apremilast (nicht Teil der zVT) über 52 Wochen vor. Der Zeitraum für die Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsbewertung betrug 16 Wochen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

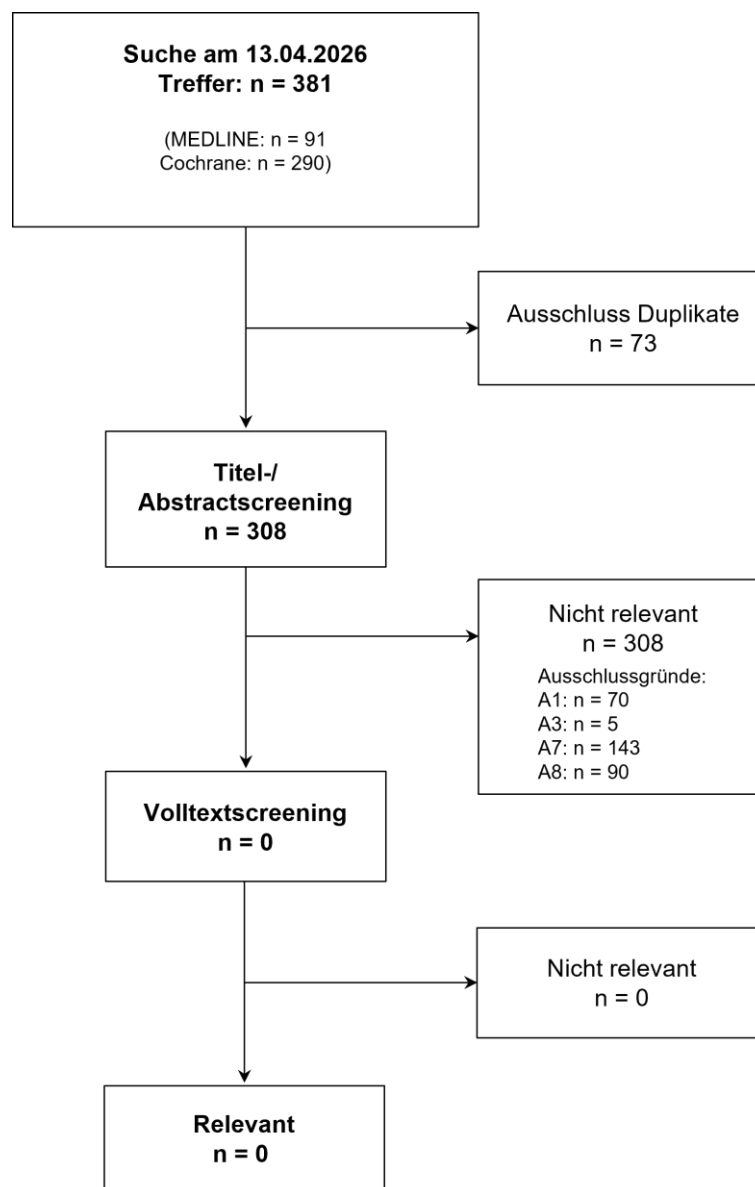


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliographischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausschlussgründe: vgl. Tabelle 4-1. Für jede Publikation ist nur ein Ausschlussgrund angegeben, auch wenn mehrere Ausschlussgründe zutreffen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib wurde am 13.04.2026 durchgeführt. In den Datenbanken MEDLINE und Cochrane CENTRAL ergaben sich insgesamt 381 Treffer (siehe Abbildung 4-1). Hiervon wurden 73 Treffer als Dubletten identifiziert. Alle verbleibenden 308 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen; entsprechend wurde zur Treffersélection keine Publikation im Volltext gesichtet (siehe Anhang 4-C). Somit wurden in der bibliografischen Literaturrecherche keine für die vorliegende Fragestellung relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Recherche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU-CTR, CTIS) nach RCT mit Deucravacitinib wurde am 13.04.2026 durchgeführt. Es wurden keine relevanten RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich zwischen Deucravacitinib und einem Wirkstoff der zVT ermöglichen. Alle Suchtreffer sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zu den im Rahmen der vorangegangenen Informationsbeschaffung identifizierten relevanten Studien war eine Handsuche nach potenziell relevanten Dokumenten auf der Internetseite des G-BA vorgesehen. Die Suche auf der Internetseite des G-BA entfiel jedoch, da in den

vorausgegangenen Suchen keine relevanten Studien identifiziert wurden (vgl. Abschnitte 4.3.1.1.1 bis 4.3.1.1.3).

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run- in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine RCT identifiziert, die den zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib mit mindestens einem Wirkstoff der zVT direkt vergleichen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Die in den Recherchen identifizierten Placebo-kontrollierten RCT mit Deucravacitinib kommen aufgrund ihrer jeweiligen weiteren Ausschlussgründe nicht für adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher infrage (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden im vorliegenden Dossier keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 Einbeziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-22: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: 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 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Deucravacitinib identifiziert, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium gemäß Tabelle 4-1 erfüllen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). Folglich wurden keine Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und es erfolgt keine formale Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Deucravacitinib. Entsprechend entfällt eine formale Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In das vorliegende Dossier wurden, wie oben beschrieben, keine Studien eingeschlossen, auf deren Basis der medizinische Zusatznutzen von Deucravacitinib gegenüber der zVT formal abgeleitet werden kann. Ergänzend diskutiert werden im Folgenden der medizinische Nutzen von Deucravacitinib sowie insbesondere der Mehrwert, den Deucravacitinib den betroffenen Patient:innen im Anwendungsgebiet hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und einfacher Anwendung der Therapie bieten kann. Hierzu wird zunächst der im Zulassungsverfahren festgestellte medizinische Nutzen auf Basis der in den zulassungsbegründenden Studien beobachteten Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib zusammengefasst. Anschließend werden weitere spezifische Aspekte der Therapie mit Deucravacitinib vor dem Hintergrund des bestehenden therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet diskutiert, bevor abschließend ein Fazit zum medizinischen Nutzen und behandlungsbezogenen Mehrwert von Deucravacitinib getroffen wird.

Medizinischer Nutzen von Deucravacitinib

Deucravacitinib verringerte in den zulassungsbegründenden Studien die Krankheitsaktivität und -symptomatik verschiedener Manifestationen der PsA und zeigte ein unauffälliges Sicherheitsprofil [1, 6], wie im Folgenden ausgeführt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Deucravacitinib wurden in zwei multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-RCT (POETYK PsA-1 und POETYK PsA-2) bei erwachsenen Patient:innen untersucht, die an aktiver PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke, Konzentration des C-reaktives Protein [CRP]-Wert von ≥ 3 mg/l) und an aktiver Plaque-Psoriasis litten oder eine Plaque-Psoriasis in der Anamnese hatten. In beiden Studien hatten die Patient:innen bei Studienbeginn eine seit mindestens 3 Monaten diagnostizierte PsA und erfüllten beim Screening die CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; vgl. Modul 3B). In der Studie POETYK PsA-1 lag bei den Patient:innen zudem mindestens eine in der Röntgenuntersuchung nachgewiesene Knochenerosion an Händen und/oder Füßen vor [1].

In beiden Studien waren die meisten Patient:innen zu Baseline nicht mit Biologika behandelt worden, und alle wiesen ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber oder einen Verlust des Ansprechens auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) oder Apremilast auf. Zusätzlich wurden in POETYK PsA-2 Patient:innen aufgenommen, die bereits mit TNF- α -Inhibitoren behandelt worden waren. [1].

Die Wirksamkeit wurde bei insgesamt 1.294 Patient:innen (POETYK PsA-1: n = 670; POETYK PsA-2: n = 624) bis Woche 16 untersucht. In POETYK PsA-1 wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 16 Wochen lang entweder Deucravacitinib 6 mg einmal täglich oder Placebo. Zu Woche 16 wurden die ursprünglich der Placebo-Gruppe zugewiesenen Patient:innen auf Deucravacitinib 6 mg einmal täglich umgestellt. Die Patient:innen wurden bis Woche 52 weiter mit Deucravacitinib 6 mg einmal täglich behandelt und nachbeobachtet. In POETYK PsA-2 wurden die Patient:innen im Verhältnis 3:3:1 randomisiert und erhielten entweder Deucravacitinib 6 mg einmal täglich, Placebo oder den

Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Inhibitor Apremilast (30 mg zweimal täglich; als Sicherheitsreferenzarm). Der Zeitraum für die Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsbewertung betrug 16 Wochen. Zu Woche 16 wurden die ursprünglich der Placebo-Gruppe zugewiesenen Patient:innen auf Deucravacitinib 6 mg einmal täglich umgestellt, und die zu Deucravacitinib oder Apremilast zugewiesenen Patient:innen setzten ihre zugewiesene Behandlung bis Woche 52 fort und wurden weiter nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der prozentuale Anteil an Patient:innen, die zu Woche 16 ein American College of Rheumatology (ACR)-20-Ansprechen erreichten [1].

Wirksamkeit

Klinisches Ansprechen

In beiden Studien führte die Behandlung mit Deucravacitinib zu Woche 16 im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen anhand des ACR-20-Ansprechens und der minimalen Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity; MDA). Auch für das ACR-50- und ACR-70-Ansprechen wurden zu Woche 16 Verbesserungen beobachtet, die nominal signifikant waren. Das klinische Ansprechen unter Deucravacitinib-Behandlung verbesserte sich nach Woche 16 weiter, und die Ergebnisse wurden bis Woche 52 aufrechterhalten [1].

Sowohl in POETYK PsA-1 als auch POETYK PsA-2 wurde bei den mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen eine Verbesserung in allen ACR-Komponenten festgestellt, einschließlich der Beurteilung der Schmerzen durch die Patient:innen (anhand einer visuellen Analogskala), sowie eine weitere Verbesserung nach Woche 16 mit Aufrechterhaltung bis Woche 52 [1].

Die Anzahl an Patient:innen mit axialer Beteiligung/prädominanter Spondylitis war zu gering für eine aussagekräftige Beurteilung [1].

Im Disease Activity Score 28 with C-reactive Protein (DAS28-CRP) erreichten Patient:innen, die Deucravacitinib erhielten, in POETYK PsA-1 eine nominal signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo zu Woche 16. In POETYK PsA-2 wurde zu Woche 16 ebenfalls eine ähnliche Verbesserung beobachtet [1].

Bei mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen mit gleichzeitig bestehender Plaque-Psoriasis wurde im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung beobachtet, gemessen anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-75-Ansprechens zu Woche 16. Die Ergebnisse wurden in beiden Studien bis Woche 52 aufrechterhalten [1].

Ansprechen im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit

In beiden Studien zeigten mit Deucravacitinib behandelte Patient:innen im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 16 gegenüber dem Baselinewert, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Auch der Anteil an Patient:innen mit einem HAQ-DI-Ansprechen (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,35$ gegenüber dem Baselinewert) zu

Woche 16 war unter Deucravacitinib-Behandlung in POETYK-PsA-1 und -PsA-2 nominal signifikant bzw. numerisch höher als unter Placebo. Das Ansprechen wurde in beiden Studien bis Woche 52 aufrechterhalten [1].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Deucravacitinib behandelte Patient:innen zeigten in beiden Studien im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des Short Form-36 Health Survey (SF-36) Physical Component Summary (PCS)-Scores zu Woche 16 gegenüber dem Baselinewert. Die Verbesserungen wurden jeweils bis Woche 52 aufrechterhalten [1].

Sicherheit

In den Studien mit Deucravacitinib im Anwendungsgebiet der PsA wurden keine neuen wichtigen Sicherheitsbedenken identifiziert. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil, das bei mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen mit PsA beobachtet wurde, dem bei Patient:innen mit Plaque-Psoriasis beobachteten Sicherheitsprofil. Das über einen längeren Zeitraum erfasste Sicherheitsprofil von Deucravacitinib war mit den vorangegangenen Erfahrungen vergleichbar und stimmte mit diesen überein. [1]. Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis jeglichen Schweregrades unter Deucravacitinib-Behandlung waren Infektionen der oberen Atemwege (berichtet bei 15,1 % der Patient:innen in Studien zur PsA). Insgesamt entsprach die Infektionsrate, einschließlich schwerwiegender Infektionen, die bei mit Deucravacitinib behandelten Patient:innen mit PsA beobachtet wurde, der bei Patient:innen mit Plaque-Psoriasis beobachteten Infektionsrate [1]. Imbalancen der berichteten Ereignisraten zwischen den Deucravacitinib- und Placebo-Gruppen, die im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis nicht beobachtet worden waren, wurden für die unerwünschten Ereignisse Pneumonie und Bronchitis beobachtet [6].

Weitere spezifische, patientenrelevante Aspekte der Therapie mit Deucravacitinib

Das zielgerichtete synthetische DMARD (tsDMARD) Deucravacitinib bietet als hochselektiver Tyrosinkinase 2 (TYK2)-Inhibitor einen im Anwendungsgebiet der PsA neuartigen Wirkmechanismus, der sich von den Wirkmechanismen der anderen tsDMARDs (Januskinase [JAK]- und PDE-4-Inhibitoren) und der bDMARDs (darunter v. a. IL- und TNF- α -Inhibitoren) in wesentlichen Aspekten unterscheidet (vgl. auch Modul 2). Somit eröffnet Deucravacitinib DMARD-vorbehandelten Patient:innen – sowohl mit als auch ohne vorherige bDMARD-Therapie – eine neue Therapiealternative. Die Erweiterung der verfügbaren Therapiealternativen ist im Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung, da der chronische Charakter der PsA eine langfristige kontinuierliche Therapie erforderlich macht, was für viele Patient:innen einen Wirkverlust bestimmter Therapieansätze im Laufe der Zeit mit sich bringen kann (vgl. Modul 3B) [7-10].

Darüber hinaus bringt der Wirkmechanismus von Deucravacitinib auch spezifische, nachfolgend aufgeführte Vorteile mit sich, die für die Patient:innen einen relevanten therapeutischen Mehrwert hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und einfacher Anwendung der Therapie bedeuten können.

Zunächst unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Deucravacitinib – als hochselektiver allosterischer Inhibitor von TYK2 – deutlich von dem von JAK1/2/3-Inhibitoren, die mit unterschiedlichen Affinitäten an die jeweiligen Januskinasen binden. So inhibiert Deucravacitinib in therapeutischen Dosen hochspezifisch die Signaltransduktion TYK2-abhängiger Signalwege, ohne relevanten Einfluss auf JAK1/2/3-abhängige Signalwege [11-13]. Dies ist wichtig, da TYK2 die Signalübertragung für immunspezifische Zytokine vermittelt, die die Aktivität des Immunsystems beeinflussen, jedoch keine breiten systemischen Wirkungen, z. B. auf die Hämatopoese oder die metabolische Aktivität, aufweisen. JAK1, JAK2 und JAK3 hingegen vermitteln die Signalübertragung für ein breites Spektrum von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, welche z. B. an der Hämatopoese sowie der Aufrechterhaltung der Anzahl natürlicher Killer- (NK) und T-Zellen beteiligt sind [11, 12, 14-18]. Die hohe Selektivität der TYK2-Inhibition durch Deucravacitinib kann daher das Risiko von Off-Target-Effekten und unerwünschten Wirkungen reduzieren, die mit der JAK1/2/3-Inhibition assoziiert sind, darunter erhöhte Risiken für Malignome, MACE, VTE (einschließlich Lungenembolien und tiefer Venenthrombosen) und Veränderungen hämatologischer Parameter (z. B. Anämie, Lymphozytopenie, Neutropenie) [1, 19, 20]. In mehreren Phase-3-Studien in den Anwendungsgebieten PsA und Plaque-Psoriasis konnte Deucravacitinib ein unauffälliges Sicherheitsprofil demonstrieren, ohne Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten solcher typischer mit JAK1/2/3-Inhibitoren assoziierter Risiken [1, 6, 21, 22].

Des Weiteren ist Deucravacitinib, im Gegensatz zu den im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard etablierten bDMARDs (vgl. Modul 3B), ein Small Molecule. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass keine immunogenen Reaktionen stattfinden, wie beispielsweise die Bildung neutralisierender Anti-Drug-Antikörper, die die Wirkung von Biologika negativ beeinflussen können [23, 24].

Ein weiterer Vorteil von Deucravacitinib als Small Molecule ist die einmal tägliche orale Verabreichung unabhängig von Mahlzeiten [1]. Diese bedeutet für die Patient:innen eine besonders einfache und bequeme Anwendung, die – insbesondere vor dem Hintergrund einer dauerhaften, oft jahrelangen Therapie – im Vergleich zu Infusionen oder Injektionen möglicherweise weniger belastend ist [23, 25]. Eine solche einfach anzuwendende Therapie, die den Präferenzen vieler Patient:innen bezüglich oraler Darreichungsform und bequemer Handhabung entspricht, könnte auch einen positiven Einfluss auf die Therapieadhärenz haben [25, 26].

Zur besonders einfachen Anwendung tragen schließlich, neben der oralen Einnahme und der guten Verträglichkeit, auch der geringe Aufwand im Monitoring der Therapie (z. B. kein Labor-Monitoring unter Therapie erforderlich) und die Nichterforderlichkeit einer initialen Dosis-titration oder von Dosisanpassungen im Therapieverlauf bei [1, 27].

Abschließend ist hervorzuheben, dass Deucravacitinib nicht nur einen nachgewiesenen medizinischen Nutzen zur Behandlung der aktiven PsA, sondern auch im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis hat [1]. Wie in Modul 3B ausgeführt, besteht eine hohe Überschneidung zwischen den Patientenpopulationen der PsA und Plaque-Psoriasis, sodass für Patient:innen mit Vorliegen beider Erkrankungen Therapien mit klinisch

nachgewiesener Wirksamkeit sowohl zur Behandlung psoriatischer Hautläsionen als auch der muskuloskelettalen, arthritischen Symptomatik erforderlich sind. Deucravacitinib stellt auch für dieses Patientenkollektiv eine vielversprechende Therapieoption dar.

Fazit zum medizinischen Nutzen und behandlungsbezogenen Mehrwert von Deucravacitinib

Zusammengefasst ist Deucravacitinib eine breit einsetzbare neue Therapieoption im Anwendungsgebiet der aktiven PsA, die durch ihr spezifisches Profil verschiedenen Patientenkollektiven, mit unterschiedlichen Vorbehandlungen, unterschiedlichen Begleiterkrankungen und unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen aus dem psoriatischen und psoriatisch-arthritischen Spektrum, einen therapierelevanten Mehrwert bieten kann. Somit kann Deucravacitinib einen relevanten Beitrag zur Deckung bestehender therapeutischer Bedarfe von Patient:innen mit PsA leisten, die bereits auf eine vorangegangene Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zum einen ist Deucravacitinib mit seinem neuartigen Wirkmechanismus und der Kombination aus unauffälligem Sicherheitsprofil, breiter Wirksamkeit und einfacher Anwendung eine neue Option v. a. für die erste Folgetherapie nach csDMARDs. Hierdurch kann Deucravacitinib eine bestehende therapeutische Lücke zwischen konventionellen Therapien einerseits und biologischen Therapien andererseits füllen. Konventionelle Therapien sind vergleichsweise unkompliziert anzuwenden, aber oft unzureichend wirksam (vgl. Modul 3B). Biologische Therapien hingegen sind hochwirksam, jedoch mit einer potenziell aufwändigeren und belastenderen Anwendung (hinsichtlich Darreichungsform, Therapiemonitoring und Dosisanpassungen), teils unzureichendem oder nicht anhaltendem Ansprechen sowie mit unterschiedlichen Sicherheitsprofilen, die die patientenindividuelle Therapieeignung einschränken können, verbunden (vgl. Modul 3B).

Zum anderen ermöglicht Deucravacitinib mit seinem neuen, spezifischen Wirkmechanismus auch mehrfach, einschließlich bDMARD-, vorbehandelten Patient:innen mit vorherigem Versagen verschiedener Therapieansätze und mit unterschiedlicher Krankheitsausprägung eine gute Wirksamkeit, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und einfacher Anwendung. Für die betroffenen Patient:innen mit multiplen Vorbehandlungen bedeutet dies eine wichtige Erweiterung der bislang verfügbaren Therapieoptionen in fortgeschrittenen Therapielinien durch Deucravacitinib.

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 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend – da keine formal geeignete Evidenz zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber der zVT vorliegt, wird kein Zusatznutzen beansprucht.	
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰).

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 STE (Burzykowski 2006²¹) 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 2006²²) 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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): SOTYKTU 6 mg Filmtabletten – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Stand: April 2026. [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260430169583/anx_169583_de.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 14.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5322/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-744.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 14.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6808/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bimekizumab_D-948.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Allgemeine Methoden; Version 8.0. [Zugriff: 24.02.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
6. European Medicines Agency (EMA) (2026): European Public Assessment Report (EPAR) – Variation – Sotyktu. Procedure No. EMA/VR/0000282554. [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sotyktu-vr-0000282554-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Haberman RH, Chen K, Howe C, Um S, Felipe A, Fu B, et al. (2025): Burden and determinants of multi-b/tsDMARD failure in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther; 27(1):46.
8. Kharouf F, Gao S, AlHadri A, Pereira D, Cook RJ, Chandran V, et al. (2025): Incidence and predictors of primary failure of targeted therapy in patients with Psoriatic Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism; 75:152859.

9. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ (2020): Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol*; 11:312.
10. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. (2014): Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 70(5):871-81.e30.
11. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, Zupa-Fernandez A, Catlett IM, et al. (2019): Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med*; 11(502):eaaw1736.
12. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. (2019): Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*; 62(20):8973-95.
13. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, Tagen M, Zhao Q, et al. (2021): Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatology and Therapy*; 11(5):1763-76.
14. Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A (2022): Tyrosine kinase 2 and Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 86(1):148-57.
15. Goldstein JD, Burlion A, Zaragoza B, Sendeyo K, Polansky JK, Huehn J, et al. (2016): Inhibition of the JAK/STAT Signaling Pathway in Regulatory T Cells Reveals a Very Dynamic Regulation of Foxp3 Expression. *PLOS ONE*; 11(4):e0153682.
16. Gonciarz M, Pawlak-Buś K, Leszczyński P, Owczarek W (2021): TYK2 as a therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Immunotherapy*; 13(13):1135-50.
17. Marroqui L, Dos Santos RS, Fløyet T, Grieco FA, Santin I, Op de Beeck A, et al. (2015): TYK2, a Candidate Gene for Type 1 Diabetes, Modulates Apoptosis and the Innate Immune Response in Human Pancreatic β -Cells. *Diabetes*; 64(11):3808-17.
18. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ (2018): The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*; 27(12):1984-2009.
19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: November 2025 [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. PFIZER PHARMA GmbH (2017): XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2025 [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, Sofen H, Morita A, Paul C, et al. (2025): Deucravacitinib in plaque psoriasis: Four-year safety and efficacy results from the Phase 3 POETYK PSO-1, PSO-2 and long-term extension trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 39(7):1336-51.
22. Lebwohl M, Warren RB, Sofen H, Imafuku S, Paul C, Szepietowski JC, et al. (2024): Deucravacitinib in plaque psoriasis: 2-year safety and efficacy results from the phase III POETYK trials. *Br J Dermatol*; 190(5):668-79.

23. Chandy RJ, Bridgeman SG, Godinich BM, Feldman SR (2023): New synthetic pharmacotherapeutic approaches to the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 24(8):959-67.
24. Greenzaid J, Feldman S (2024): Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis. *Clinical Pharmacokinetics*; 63(2):137-53.
25. Aletaha D, Husni ME, Merola JF, Ranza R, Bertheussen H, Lippe R, et al. (2020): Treatment Mode Preferences in Psoriatic Arthritis: A Qualitative Multi-Country Study. *Patient Prefer Adherence*; 14:949-61.
26. Xu Y, Sudharshan L, Hsu MA, Koenig AS, Cappelleri JC, Liu WF, et al. (2018): Patient Preferences Associated with Therapies for Psoriatic Arthritis: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*; 11(8):408-17.
27. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) (2025): S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“ (AWMF-Registernummer 013 - 001). Version 8.1, 07.2025. [Zugriff: 22.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0011_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2026-02.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>

Suchfilter		Lefebvre [Quelle ²³] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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

Tabelle 4-29 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 10, 2026	
Datum der Suche	13.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung (d. h. 1946 bis 10.04.2026)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	deucravacitinib.mp.	339
2	(BMS-986165 or BMS986165 or BMS 986165 or who-11342 or who11342 or who 11342 or 1609392-27-9).mp.	27
3	sotyktu.mp.	17
4	1 or 2 or 3	351
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.274.589
6	4 and 5	91

Tabelle 4-30 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2026	
Datum der Suche	13.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	deucravacitinib.mp.	230
2	(BMS-986165 or BMS986165 or BMS 986165 or who-11342 or who11342 or who 11342 or 1609392-27-9).mp.	83
3	sotyktu.mp.	3
4	1 or 2 or 3	290

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Tabelle 4-31 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	deucravacitinib OR BMS-986165 OR BMS986165 OR “BMS 986165” OR who-11342 OR who11342 OR “who 11342” OR 1609392-27-9 OR sotyktu
Treffer	102

Tabelle 4-32 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	deucravacitinib OR “BMS-986165” OR BMS986165 OR “BMS 986165” OR “who-11342” OR who11342 OR “who 11342” OR “1609392-27-9” OR sotyktu
Treffer	18

Tabelle 4-33 (Anhang): Suche im Studienregister CTIS – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	13.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search, „Contain any of these terms”
Suchstrategie	deucravacitinib, BMS-986165, BMS986165, BMS 986165, who-11342, who11342, who 11342, 1609392-27-9, sotyktu
Treffer	23

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Im Rahmen der bibliografischen Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden alle nach Bereinigung um Dubletten verbliebenen Treffer anhand des Titel-/Abstract-Screenings ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.2). Entsprechend wurde für die Trefferselektion keine Publikation im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Die im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern identifizierten und ausgeschlossenen Einträge sind in Tabelle 4-34 mit Ausschlussgrund angegeben. Sofern mehrere Ausschlussgründe zutreffen, ist jeweils nur ein Ausschlussgrund beispielhaft angegeben.

Tabelle 4-34 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Bristol-Myers Squibb (2017): Effect of BMS-986165 on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin (NCT03044873). Stand des Eintrags: 17.04.2017. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03044873	A1
2	Bristol-Myers Squibb (2024): A Study Evaluating Deucravacitinib Concentrations in the Breast Milk and Plasma of Healthy Lactating Female Participants (NCT06476834).	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 03.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06476834	
3	Bristol-Myers Squibb (2019): A Study to Determine the Pharmacokinetic Profile of BMS-986165 Tablets (NCT04065932). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065932	A1
4	Bristol-Myers Squibb (2024): Study to Evaluate Drug Levels of Various Solid Gastro-retentive Formulations of Deucravacitinib (BMS-986165) in Healthy Participants (NCT06566768). Stand des Eintrags: 02.07.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06566768	A1
5	Bristol-Myers Squibb (2018): A Taste Assessment of BMS-986165 in Healthy Participants (NCT03751228). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751228	A1
6	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Given as a Tablet and Solution in Healthy Male Participants (NCT03739788). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739788	A1
7	Bristol-Myers Squibb (2019): - Study to Characterize the Effects of Cytochrome p450 1A2 Inhibition on Systemic Exposure to BMS-986165 (NCT03930602). Stand des Eintrags: 17.11.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930602	A1
8	Bristol-Myers Squibb (2015): - Safety Study of BMS-986165 in Healthy Subjects and to Treat Psoriasis (NCT02534636). Stand des Eintrags: 28.12.2016. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534636	A1
9	Bristol-Myers Squibb (2019): Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of BMS-986165 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Chinese Subjects (NCT03956953). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03956953	A1
10	Bristol-Myers Squibb (2020): Effect of BMS-986165 on the Blood Levels of Metformin (NCT04671953). Stand des Eintrags: 11.11.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04671953	A1
11	Bristol-Myers Squibb (2019): The Effects Diflunisal on the Levels of BMS-986165 in Healthy Participants (NCT04113668). Stand des Eintrags: 05.08.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113668	A1
12	Bristol-Myers Squibb (2017): Pharmacokinetics and Metabolism of [14C]BMS-986165 in Healthy Male Participants (NCT03004768). Stand des Eintrags: 12.02.2018. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004768	A1
13	Bristol-Myers Squibb (2017): A Study to Evaluate BMS-986165 Tablet Formulation Relative to BMS-986165 Capsule Formulation and the Effect of a High-Fat/ High-Calorie Meal and Increased Gastric pH on the BMS-986165 Tablet Formulation (NCT03254784). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03254784	A1
14	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study of Cyclosporine on Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Male Participants (NCT03419910). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03419910	A1
15	Bristol-Myers Squibb (2020): Pharmacokinetics (Drug Levels in Blood) of BMS-986165 When Taken as Various Solid Tablet Prototypes by Healthy Participants (NCT04249284). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04249284	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
16	Bristol-Myers Squibb (2020): A Study to Evaluate the Drug Levels of BMS-986165 When Taken as Various Solid Tablet Prototypes by Healthy Participants (NCT04536961). Stand des Eintrags: 06.10.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04536961	A1
17	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study of Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Participants to Study Electrocardiogram Effects (NCT03541564). Stand des Eintrags: 27.01.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03541564	A1
18	Bristol-Myers Squibb (2019): An Investigational Study to Determine the Drug Level Profile of BMS-986165 in Healthy Male Volunteers Following Transporter Inhibition (NCT04086719). Stand des Eintrags: 05.08.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086719	A1
19	Bristol-Myers Squibb (2019): A Study Comparing the Effects of Famotidine Pretreatment and of Food on the Relative Bioavailability of BMS-986165 in Healthy Volunteers (NCT04209699). Stand des Eintrags: 21.04.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209699	A1
20	Bristol-Myers Squibb (2019): A Study to Investigate the Effects of Cytochrome P450 1A2 Induction by Ritonavir on BMS-986165 Drug Levels and Effects in Healthy Participants (NCT04055506). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04055506	A1
21	Bristol-Myers Squibb (2019): Assessment of Gut Absorption of Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Males (NCT03873415). Stand des Eintrags: 26.11.2019. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873415	A1
22	Bristol-Myers Squibb (2019): A Study to Investigate the Effects of Gastric Acid Suppression by Rabeprazole and BMS-986165 on How Fast and Complete The Drug is Absorbed Into the Body of Healthy Participants (NCT03979248). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979248	A1
23	Bristol-Myers Squibb (2016): Study to Evaluate Effectiveness and Safety in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis (NCT02931838). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931838	A1
24	Bristol-Myers Squibb (2025): A Study to Evaluate the Bioequivalence Between Immediate Release Tablets and Minitablets of Deucravacitinib (BMS-986165), and the Effect of Food and pH on the Drug Levels of the Minitablets in Healthy Adults (NCT06851871). Stand des Eintrags: 29.04.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06851871	A1
25	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study of Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Participants (NCT03660436). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660436	A1
26	Bristol-Myers Squibb (2019): An Investigational Study of BMS-986165 in Participants With Normal Liver Function and Participants With Mild to Severe Liver Damage (NCT03890809). Stand des Eintrags: 26.08.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03890809	A1
27	Mayo Clinic (2024): Deucravacitinib (BMS-986165) for Pityriasis Rubra Pilaris (NCT06444399). Stand des Eintrags: 10.02.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444399	A1
28	Bristol-Myers Squibb (2019): A Study to Assess the Safety of Experimental Medication BMS986165 in Participants With Normal Kidney Function and Participants With Mild to End-Stage Kidney Disease (NCT03890770). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03890770	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
29	Bristol-Myers Squibb (2020): A Study to Compare the Taste and Levels in Blood Plasma of BMS-986165 When Taken as Different Formulations by Healthy Adult Participants (NCT04305899). Stand des Eintrags: 11.11.2021. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305899	A1
30	Bristol-Myers Squibb (2018): A Study to Investigate BMS-986165 and Methotrexate in Healthy Male Patients (NCT03402087). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03402087	A1
31	Bristol-Myers Squibb (2017): The Effect of BMS-986165 Combined With an Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol/Norethindrone) in Healthy Female Patients (NCT03262727). Stand des Eintrags: 19.03.2020. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03262727	A1
32	Bristol-Myers Squibb (2019): Long-Term Safety and Efficacy Study of Deucravacitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (NCT03920267). Stand des Eintrags: 20.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920267	A1
33	Bristol-Myers Squibb (2019): An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 in Japanese Participants With Moderate-to-Severe Psoriasis (NCT03924427). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924427	A1
34	Bristol-Myers Squibb (2017): An Investigational Study to Evaluate BMS-986165 in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (NCT03252587). Stand des Eintrags: 20.12.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03252587	A1
35	InventisBio Co., Ltd (2026): A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of D-2570 in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT07326813). Stand des Eintrags: 08.01.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07326813	A1
36	Bristol-Myers Squibb (2025): A Study to Evaluate the Drug Levels, Efficacy, and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) in Pediatric Participants With Juvenile Psoriatic Arthritis (NCT06869551). Stand des Eintrags: 05.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06869551	A1
37	Bristol-Myers Squibb (2025): A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Drug Levels of Deucravacitinib (BMS-986165) in Adolescent Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT06979453). Stand des Eintrags: 24.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06979453	A1
38	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study of Experimental Medication BMS-986165 in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (NCT03599622). Stand des Eintrags: 03.07.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03599622	A1
39	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study of the Safety, Efficacy, and Biomarker Response of BMS-986165 in Participants With Moderate to Severe Ulcerative Colitis (NCT04613518). Stand des Eintrags: 12.07.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613518	A1
40	Bristol-Myers Squibb (2019): Long-Term Study That Measures the Safety and Efficacy of Deucravacitinib (BMS-986165) in Participants With Psoriasis (NCT04036435). Stand des Eintrags: 20.10.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04036435	A1
41	Mayo Clinic (2023): A Study of Deucravacitinib to Treat LPP and FFA (NCT06091956). Stand des Eintrags: 08.06.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091956	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
42	Bristol-Myers Squibb (2026): A Study to Continue the Administration of Deucravacitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) or Discoid and/or Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (DLE/SCLE) Who Have Completed Study IM011074 or Study IM011132 (NCT06875960). Stand des Eintrags: 30.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06875960	A1
43	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Deucravacitinib in Participants With Non-Pustular Palmoplantar and Genital Psoriasis (NCT06042920). Stand des Eintrags: 15.07.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042920	A1
44	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Evaluate the Drug Levels of Deucravacitinib From Tablets After Oral Administration in Healthy Participants (NCT04949269). Stand des Eintrags: 11.03.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04949269	A1
45	Beth Israel Deaconess Medical Center (2023): Evaluating the Safety and Efficacy of Deucravacitinib Compared to Placebo Hidradenitis Suppurativa (HS) (NCT05997277). Stand des Eintrags: 07.05.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05997277	A1
46	Bristol-Myers Squibb (2018): Effectiveness and Safety of BMS-986165 Compared to Placebo and Active Comparator in Participants With Psoriasis (NCT03624127). Stand des Eintrags: 30.01.2023. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03624127	A1
47	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Evaluate the Effect of Deucravacitinib on Quality of Life in Participants With Plaque Psoriasis in a Community Setting (NCT05701995). Stand des Eintrags: 10.09.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05701995	A1
48	Bristol-Myers Squibb (2018): An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo and a Currently Available Treatment in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (NCT03611751). Stand des Eintrags: 20.12.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03611751	A1
49	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Evaluate the Drug Levels, Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT04772079). Stand des Eintrags: 25.09.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772079	A1
50	Bristol-Myers Squibb (2019): Efficacy and Safety of BMS-986165 Compared With Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) (NCT03881059). Stand des Eintrags: 15.02.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03881059	A3
51	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants With Active Discoid and/or Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (DLE/SCLE) (NCT04857034). Stand des Eintrags: 10.09.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04857034	A1
52	Bristol-Myers Squibb (2022): A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants With Alopecia Areata (NCT05556265). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05556265	A1
53	Bristol-Myers Squibb (2019): An Investigational Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of BMS-986165 With Background Treatment in Participants With Lupus Nephritis (NCT03943147). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03943147	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
54	Bristol-Myers Squibb (2019): An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo in Participants With Plaque Psoriasis (POETYK-PSO-3) in Mainland China, Taiwan, and South Korea (NCT04167462). Stand des Eintrags: 08.03.2023. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04167462	A1
55	Bristol-Myers Squibb (2022): Efficacy and Safety of Deucravacitinib Versus Placebo in Participants With Moderate-to-severe Scalp Psoriasis (NCT05478499). Stand des Eintrags: 28.10.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05478499	A1
56	Bristol-Myers Squibb (2019): Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Participants With Moderate to Severe Ulcerative Colitis (NCT03934216). Stand des Eintrags: 06.03.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03934216	A1
57	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Adults With Active Sjögren's Syndrome (NCT05946941). Stand des Eintrags: 01.04.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05946941	A1
58	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2026): A Study of BMS986365 in Combination With Degarelix in People With Prostate Cancer (NCT07335796). Stand des Eintrags: 13.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07335796	A1
59	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Determine the Efficacy and Safety of Deucravacitinib Compared With Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs (NCT04908202). Stand des Eintrags: 24.10.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908202	A3
60	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Determine the Efficacy and Safety of Deucravacitinib Compared With Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or Had Previously Received TNF α Inhibitor Treatment (NCT04908189). Stand des Eintrags: 13.06.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908189	A3
61	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) Compared With Placebo in Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus (NCT05620407). Stand des Eintrags: 02.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620407	A1
62	Bristol-Myers Squibb (2021): A Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Participants With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis (NCT04877990). Stand des Eintrags: 24.09.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877990	A1
63	Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (2022): Combination of Sotyktu and Enstilar for Plaque Psoriasis (NCT06329258). Stand des Eintrags: 25.03.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06329258	A1
64	Dartmouth-Hitchcock Medical Center (2024): Deucravacitinib in PG (NCT05821374). Stand des Eintrags: 27.06.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821374	A1
65	Bristol-Myers Squibb (2024): Real-World Safety and Effectiveness of Sotyktu (Deucravacitinib) in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Korea (NCT06258668). Stand des Eintrags: 06.11.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06258668	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
66	Bristol-Myers Squibb (2025): Long-Term Safety Study of Deucravacitinib Versus Ustekinumab in Participants With Psoriasis (PRAGMATYK) (NCT07116967). Stand des Eintrags: 02.04.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07116967	A1
67	Yale University (2025): Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for GA and CS (NCT06725264). Stand des Eintrags: 29.04.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06725264	A1
68	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2024): Deucravacitinib Rosacea (NCT06532136). Stand des Eintrags: 24.01.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532136	A1
69	Bristol-Myers Squibb (2021): Measuring the Treatment Preferences of Participants in Japan With Moderate-to-Severe Psoriasis (PsO) Using Discrete Choice Experiment (NCT05065762). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065762	A1
70	Bristol-Myers Squibb (2025): A Study to Assess Deucravacitinib Safety in Pregnancy (NCT07017699). Stand des Eintrags: 12.06.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07017699	A1
71	Peking University First Hospital (2025): Efficacy and Tolerability of Deucravacitinib in the Management of Palmoplantar Pustulosis (NCT07000630). Stand des Eintrags: 11.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07000630	A1
72	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2024): A 44-week Monocentric Open Study Assessing the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Adults With Inflammatory Genodermatoses (NCT06136403). Stand des Eintrags: 05.08.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136403	A1
73	University of California, San Francisco (2023): Correction of Psoriatic T Cell Signatures by Deucravacitinib (NCT05858645). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858645	A1
74	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Evaluate Deucravacitinib in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Germany (NCT06104644). Stand des Eintrags: 04.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06104644	A1
75	Bristol-Myers Squibb (2025): Deucravacitinib for Patients With Moderate/Severe Psoriasis: A Real-Life Experience in Italy (NCT07256015). Stand des Eintrags: 01.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07256015	A1
76	Brigham and Women's Hospital (2023): Deucravacitinib for the Treatment of Palmoplantar Pustulosis (NCT05710185). Stand des Eintrags: 07.04.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710185	A1
77	University of Alabama at Birmingham (2024): An Investigator Initiated Open Label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Oral Deucravacitinib for the Treatment of Nail Psoriasis (NCT05124080). Stand des Eintrags: 08.01.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05124080	A1
78	Wake Forest University Health Sciences (2023): Deucravacitinib Adherence Study (NCT05570955). Stand des Eintrags: 31.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05570955	A1
79	Bristol-Myers Squibb (2025): A Observational Study to Evaluate Deucravacitinib in Patients With Moderate Plaque Psoriasis in China (NCT06512337). Stand des Eintrags: 22.01.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06512337	A1
80	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2026): Deucravacitinib in the Treatment of Cicatricial Alopecias (NCT07508488). Stand des Eintrags: 02.04.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07508488	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
81	Bristol-Myers Squibb (2025): A Real-world Study to Evaluate the Effectiveness of Deucravacitinib in Adults With Plaque Psoriasis in France (RePhlect) (NCT06701513). Stand des Eintrags: 11.04.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06701513	A1
82	Bristol-Myers Squibb (2024): A Study on the Safety of Deucravacitinib Exposure in Pregnant Women and Their Offspring (NCT06710470). Stand des Eintrags: 29.11.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06710470	A1
83	Prof Curdin Conrad (2024): TYK2 Inhibition in Paradoxical Psoriasis (NCT06281106). Stand des Eintrags: 02.04.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06281106	A1
84	Chinese SLE Treatment And Research Group (2025): The Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Takayasu's Arteritis (NCT07013838). Stand des Eintrags: 10.06.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07013838	A1
85	University of Texas Southwestern Medical Center (2026): Deucravacitinib-TNF Combination Therapy for Difficult-to-Control Psoriatic Disease (NCT07280702). Stand des Eintrags: 20.02.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07280702	A1
86	Bristol-Myers Squibb (2022): A Real-world Observational Study to Compare Effectiveness of Deucravacitinib Vs Apremilast in Adults With Plaque Psoriasis (NCT05744466). Stand des Eintrags: 23.07.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744466	A1
87	AbbVie (2024): A Study to Learn How Safe and Effective Risankizumab is When Compared to Deucravacitinib to Treat Participants With Moderate Plaque Psoriasis and Who Need to Try Systemic Treatment (Works Throughout the Whole Body) (NCT06333860). Stand des Eintrags: 24.02.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333860	A1
88	Bristol-Myers Squibb (2024): A Study of the Comparative Effectiveness of Deucravacitinib in Adults With Plaque Psoriasis in Japan (RePhlect) (NCT06382987). Stand des Eintrags: 25.04.2024. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06382987	A1
89	Bristol-Myers Squibb (2023): A Study to Assess Effectiveness and Safety of Deucravacitinib Compared With Placebo in Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (NCT05617677). Stand des Eintrags: 03.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05617677	A1
90	Bristol-Myers Squibb (2022): A Study to Assess Deucravacitinib Post-marketing Surveillance in Participants With Psoriasis in Japan (NCT05633264). Stand des Eintrags: 03.07.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633264	A1
91	Janssen Research & Development, LLC (2024): A Study of JNJ-77242113 for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (ICONIC-ADVANCE 2) (NCT06220604). Stand des Eintrags: 12.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220604	A1
92	Janssen Research & Development, LLC (2024): A Study of JNJ-77242113 for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (NCT06143878). Stand des Eintrags: 12.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06143878	A1
93	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (2025): Study of Deucravacitinib for Refractory Adults With Dermatomyositis/Juvenile Dermatomyositis (NCT07012057). Stand des Eintrags: 24.11.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07012057	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
94	Takeda (2025): A Study Comparing Zasocitinib (TAK-279) With Deucravacitinib in Adults With Plaque Psoriasis (NCT06973291). Stand des Eintrags: 17.12.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06973291	A1
95	Bristol-Myers Squibb (2025): A Study Comparing the Risk of Serious Infections and Malignancies With Deucravacitinib or Biologics in Japanese Patients With Psoriasis (NCT06952465). Stand des Eintrags: 01.05.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952465	A1
96	Xi Tan (2025): A Real-world Study of Deucravacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Eczematous Features (NCT06999941). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06999941	A1
97	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2024): Vitiligo Treatment by Targeting TYK2 Mediated Responses (NCT06327321). Stand des Eintrags: 27.03.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06327321	A1
98	AbbVie (2024): Study to Evaluate the Effectiveness of Risankizumab in Participants With a Recent Diagnosis of Moderate Plaque Psoriasis in a Real-life Setting in Greece (NCT06247319). Stand des Eintrags: 04.02.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247319	A1
99	Jonathan Krygier (2026): Effect of Anti-Psoriatic Biologics on Risk of Anogenital Warts (CONDYPSO) (NCT07234838). Stand des Eintrags: 18.03.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07234838	A1
100	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (2008): PsoBest - The German Psoriasis Registry (NCT01848028). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01848028	A5
101	University of California, San Francisco (2026): Utilization of a Microdevice for Psoriasis and Atopic Dermatitis (NCT07352566). Stand des Eintrags: 20.01.2026. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07352566	A1
102	Leiden University Medical Center (2025): SKIN Disease Profiling by an Exploratory, pRospective, Biomarker Study in dermatology Practice (SKINERGY) (NCT07021495). Stand des Eintrags: 19.08.2025. [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07021495	A1
EU-CTR		
103	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011024 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis (2018-004694-27). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004694-27	A1
104	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-134 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Study to Evaluate Clinical Efficacy and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) in Participants with Alopecia Areata (2020-000113-33). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000113-33	A1
105	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-220 - A PHASE 3B/4, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DEUCRAVACITINIB IN PARTICIPANTS WITH MODERATE-TO-SEVERE SCALP PSORIASIS (PSORIATYK SCALP) (2022-000797-26). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000797-26	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
106	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011023 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (2017-001976-48). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001976-48	A1
107	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-077 - An Open-label, Multi-center Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of BMS-986165 in Participants with Moderate to Severe Crohn's Disease or Moderate to Severe Ulcerative Colitis (2020-004461-40). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004461-40	A1
108	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-126 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of BMS-986165 in Adolescent Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (2019-004879-39). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004879-39	A1
109	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-054 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis who are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs (2020-005097-10). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005097-10	A3
110	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-055 - POETYK PsA-2 (055) - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Participants with Active Psoriatic Arthritis (PsA) who are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or had Previously Received TNF α Inhibitor Treatment (2020-005099-36). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005099-36	A3
111	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011046 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (2018-001926-25). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001926-25	A1
112	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011075 - An Open-Label, Multi-Center Extension Study to Characterize the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (2019-000612-29). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000612-29	A1
113	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011073 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of BMS-986165 with Background Treatment in Subjects with Lupus Nephritis (2018-004142-42). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004142-42	A1
114	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-011 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Phase 2 Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis (2016-002481-31). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002481-31	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
115	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011084 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) (2018-004293-10). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004293-10	A3
116	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011047 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (2018-001925-24). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001925-24	A1
117	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-127 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Efficacy, and Biomarker Response of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis (2019-004878-26). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004878-26	A1
118	Bristol-Myers Squibb international Corporation:IM011021 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (2017-001203-79). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001203-79	A1
119	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011-132 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of BMS-986165 in Participants with Active Discoid and/or Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (DLE/SCLE) (2020-000071-21). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000071-21	A1
120	Bristol-Myers Squibb International Corporation: IM011074 - A Multi-Center Study to Characterize the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (2018-003471-35). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003471-35	A1
CTIS		
121	Bristol Myers Squibb International Corporation (2019): IM011074 - A Multi-Center Study to Characterize the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (2022-502444-13-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502444-13-00	A1
122	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2019): IM011-075 - An Open-Label, Multi-Center Extension Study to Characterize the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis(2022-502361-15-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502361-15-00	A1
123	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2021): IM011-132 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) in Participants with Active Discoid and/or Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (DLE/SCLE) (2023-504161-22-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504161-22-00	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
124	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2025): IM011-1071 - A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Deucravacitinib in Children and Adolescents from 5 to less than 18 Years of Age with Active Juvenile Psoriatic Arthritis (2024-517262-41-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517262-41-00	A1
125	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2025): IM011-1128 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Deucravacitinib in Adolescent Subjects (12 years to less than 18 years) with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (2023-506296-97-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506296-97-00	A1
126	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2021): IM011-126 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (2022-502519-13-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502519-13-00	A1
127	Charite Universitaetsmedizin Berlin KöR: IM011-1115 - Immunological and functional characteristics of T memory-like cells in psoriasis under treatment with deucravacitinib - IM011-1115 (2024-510759-37-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510759-37-00	A1
128	Takeda Development Center Americas Inc. (2025): TAK-279-PsO-3004 - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Zasocitinib (TAK-279) Compared to Deucravacitinib in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (2024-512497-10-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512497-10-00	A1
129	Charite Universitaetsmedizin Berlin KöR: BMS-IM011-1101 - A Mono-Center, Prospective Biomarker Study to investigate the differences in the inflammatory gene expression signature, the distribution of immune cells, psoriasis-driving factors and signaling molecules between classic and hard-to-treat psoriasis plaques and the effects of TYK2 blockade with deucravacitinib – MED-PSO (2023-508948-22-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508948-22-00	A1
130	Charite Universitaetsmedizin Berlin KöR (2024): DECIDE - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety deucravacitinib in patients with chronic hand eczema (2023-504298-19-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504298-19-00	A1
131	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2023): IM011247 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (POETYK SLE-2) (2022-500700-22-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500700-22-00	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
132	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): M24-541 - A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy Assessor-blinded-Study of Risankizumab Compared to Deucravacitinib for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy (2023-509738-20-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509738-20-00	A1
133	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2024): IM011-1069 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Adults with Active Sjögren's Syndrome (POETYK SJS-1) (2023-503327-26-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503327-26-00	A1
134	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2021): IM011-055 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis (PsA) who are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or had Previously Received TNFα Inhibitor Treatment (2023-506257-37-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506257-37-00	A3
135	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2021): IM011-054 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis who are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs (2023-506256-25-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506256-25-00	A3
136	Sun Pharmaceutical Industries Limited (2026): DEUCR-08-25 - An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover bioequivalence study comparing Deucravacitinib tablets 6 mg, Manufactured by Sun Pharmaceutical Industries Limited, India with SOTYKTU (deucravacitinib) tablets 6 mg, Distributed by Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey 08543 USA, in healthy, adult, human subjects under fed condition (2025-523839-18-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523839-18-00	A1
137	Centre Hospitalier Universitaire De Nice (2024): 22-PP-20 - GENEPID: A 44-weeks monocentric open study assessing the efficacy and safety of Deucravacitinib in adults with Inflammatory EPidermal GENodermatoses (epidermolysis bullosa simplex and inflammatory congenital ichthyoses) (2022-502879-32-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502879-32-00	A1
138	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2023): IM011246 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (POETYK SLE-1) (2022-500699-76-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500699-76-00	A1
139	Rheinische Friedrich Wilhelms Universitaet Bonn (2024): DER-202201 - Proof of concept study (multicenter, phase II) on the efficacy of the selective TYK2 inhibitor Deucravacitinib in Lichen planus patients (DEUCRALIP) (2022-502991-21-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502991-21-00	A1

Nr.	Titel (Studienregistereintrag)	Ausschlussgrund
140	Sun Pharmaceutical Industries Limited (2026): DEUCR-07-25 - An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single-dose, crossover bioequivalence study comparing Deucravacitinib tablets 6 mg, Manufactured by Sun Pharmaceutical Industries Limited, India with SOTYKTU (deucravacitinib) tablets 6 mg, Distributed by Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey 08543 USA, in healthy, adult, human subjects under fasting condition (2025-523838-13-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523838-13-00	A1
141	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company: IM011-1130 - A Phase 3b/4 Multi-center, Randomized, Open-label, Long-term Safety Study of Deucravacitinib in Comparison to Ustekinumab in Participants with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (PRAGMATYK) (2023-503766-24-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503766-24-00	A1
142	Janssen - Cilag International (2024): 77242113PSO3004 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Deucravacitinib Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-77242113 for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (2023-507039-39-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507039-39-00	A1
143	Janssen - Cilag International (2024): 77242113PSO3002 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Deucravacitinib Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-77242113 for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (2023-505121-14-00). [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505121-14-00	A1
<u>Ausschlussgründe (vgl. Tabelle 4-1):</u> A1 – Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien A3 – Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet A5 – Die Studie ist keine RCT A6 – Die Behandlungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien A7 – Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor); oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch Sofern mehrere Ausschlussgründe zutreffen, ist je Studienregistereintrag nur ein Ausschlussgrund beispielhaft angegeben. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; CTIS: Clinical Trials Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-35 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 4-35 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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:
