

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

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Atopische Dermatitis - Patienten, für die eine
dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht
angezeigt ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	34
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	51

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	51
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – 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	56
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
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	60
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	61
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	62
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	62
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	62
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	62
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	62
4.6	Referenzliste.....	63
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	65
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	69
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	71
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	72
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	103

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	10
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib (Teilpopulation a).....	11
Tabelle 4-3: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	15
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib (Teilpopulation a).....	18
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	48
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4 -18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	50
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	51
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	61
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	104
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	107

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE®	Excerpta Medica Database
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE®	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
NB	Schmalband (narrow band)
PDE-4	Phosphodiesterase Typ 4
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCNI	Topischer Calcineurin-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
TCS	Topische Kortikosteroide (topical corticosteroids)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib wurde entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte kürzlich im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse.

Tabelle 4-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (Zielpopulation)			
A	Teilpopulation a – Fragestellung a Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist ^a	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Nicht relevant ^d .
B	Teilpopulation b - Fragestellung b Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist ^a	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Relevant.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
<p>a: Der G-BA gibt keine Kriterien zur Unterscheidung der Teilpopulationen a und b vor. Somit obliegt dem pU die Auslegung der durch den G-BA aufgestellten Voraussetzungen.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p> <p>c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL.</p> <p>d: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Fett gedruckt: vorliegendes Modul.</p>			

Fragestellung a

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) betrachtet die Fragestellung a zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a), als nicht relevant, da es sich bei Baricitinib um ein Arzneimittel handelt, dessen therapeutisches Konzept auf der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Anwendung gemäß Zulassung beruht.

Datenquellen

Um der formalen Vollständigkeit zu genügen, wurde eine systematische Studienrecherche durchgeführt. Die Recherche erfolgte in den folgenden Datenbanken: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE®) und der Cochrane Library. Zudem wurde eine systematische Suche in den folgenden Studienregistern durchgeführt: Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und EU ClinicalTrials Register (EU-CTR). Ergänzend wurden die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie Einträge auf der Internetseite des G-BA berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib (Teilpopulation a)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) ^a .	Patientenpopulation entspricht nicht der Teilpopulation a.
2	Intervention	Baricitinib gemäß Zulassung.	Intervention bzw. Art der Anwendung abweichend.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
3	Vergleichstherapie	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Abweichende Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen ^d .	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.</p> <p>a: Theoretische Annahme (zur Herleitung, siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2): Patienten mit wenigen, z.B. nur saisonal-auftretenden Schüben, die jedoch mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt werden können. Außerhalb des Schubs liegen längere Phasen einer nur geringen Krankheitsaktivität vor; zur Vermeidung eines Rezidivs ist keine kontinuierliche systemische Therapie erforderlich.</p>			

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen. c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL. d: Bezogen auf die doppelblinde Behandlungsphase.		

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

Nicht zutreffend.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nicht zutreffend.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nicht zutreffend.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1].

Für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib wurde entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, wie in Tabelle 4-3 dargestellt. Die Aufteilung erfolgte kürzlich im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse [2; 3].

Tabelle 4-3: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (Zielpopulation)			
A	<u>Teilpopulation a – Fragestellung a</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist ^a	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Nicht relevant ^d .
B	<u>Teilpopulation b - Fragestellung b</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist ^a	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Relevant.
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.</p> <p>a: Der G-BA gibt keine Kriterien zur Unterscheidung der Teilpopulation a und b vor. Somit obliegt dem pU die Auslegung der durch den G-BA aufgestellten Voraussetzungen.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p> <p>c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL [4].</p> <p>d: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt [5], daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Fett gedruckt: vorliegendes Modul.</p>			

Fragestellung a

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) betrachtet die Fragestellung a zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a), als nicht relevant, da es sich bei Baricitinib um ein Arzneimittel handelt, dessen therapeutisches Konzept auf der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Anwendung gemäß Zulassung beruht (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation). Eine detaillierte Erörterung des Sachverhalts findet sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2.

Vorausgehende Erläuterungen zur vorliegenden frühen Nutzenbewertung von Baricitinib***Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse***

Mit Schreiben vom 29. Mai 2020 nahm der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen vor [3]. Der G-BA würdigt mit seinem Vorgehen, dass seit 2017 mit Dupilumab ein Arzneimittel zur Verfügung steht, welches im Gegensatz zu den konventionellen Arzneimitteln langfristig und kontinuierlich für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis eingesetzt werden kann.

Im Folgenden wird detaillierter auf die Einzelkomponenten der Fragestellung a eingegangen.

Konzept der nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Therapie in Abgrenzung zur dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie

Das Konzept der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie wurde in Modul 3 A ausführlich beschrieben. Im Gegensatz zur dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie beruht das Behandlungskonzept der nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Therapie auf der kurzfristigen Anwendung bzw. der Intervalltherapie sowie der patientenindividuell und dynamisch an das aktuelle Krankheitsgeschehen anzupassenden Dosierung.

Die Art der Anwendung der systemischen Kortikosteroide und von Ciclosporin weist jeweils die Merkmale eines nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Therapiekonzepts auf: Kortikosteroide und Ciclosporin sind in ihrer Anwendungsdauer zeitlich auf wenige Tage bis maximal Monate begrenzt, und sie sollten nicht regelmäßig, sondern vielmehr nur im Bedarfsfall angewendet werden. Auch die Dosis ist patientenindividuell einzustellen und ggf. dynamisch anzupassen [6].

Charakteristika von Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist

Die Frage, ob von der Gesamtheit der Patienten im Anwendungsgebiet für einzelne Patienten eine systemische Kurzzeit/Intervalltherapie im Vergleich zu einer dauerhaften/kontinuierlichen Behandlung ausreichend ist, und ob Prädiktoren existieren, welche dies anzeigen, wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht.. Auch in der Niederschrift des G-BA wird hervorgehoben, dass in der wissenschaftlichen Literatur keine Angaben zu definierten Kriterien vorliegen, welche eine Unterscheidung der Teilpopulation a und b ermöglichen [2]. So lässt

sich derzeit vielmehr anhand theoretischer Überlegungen ein Patienten-Subtyp bzw. Krankheitsverlauf ableiten, welcher die Eignung für eine systemische Kurzzeit/Intervalltherapie potenziell anzeigen könnte. Nach Auffassung des pU ist es vorstellbar, dass Patienten mit

- wenigen, z.B. nur saisonal-bedingten Schübe pro Jahr,
- geringer Rezidivneigung,
- längeren Phasen niedriger Krankheitsaktivität und
- ausreichendem Ansprechen auf systemische Kurzzeitmaßnahmen sowie nicht erforderlicher kontinuierlicher Anwendung einer systemischen Therapie zur Vermeidung eines Rezidivs

potenziell nicht für eine dauerhaft/ kontinuierlich systemische Therapie angezeigt sind, sondern ausreichend mit einer systemischen Kurzzeittherapie/Intervalltherapie (z.B. mit Kortikosteroiden oder Ciclosporin) behandelt werden können.

Weitere Erläuterungen zur Abgrenzung der Teilpopulation a und b finden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2.

Keine Relevanz der Fragestellung a für die Nutzenbewertung von Baricitinib

Baricitinib wurde als Arzneimittel entwickelt, welches regelmäßig und langfristig bei stabiler Dosierung angewendet wird. Im klinischen Studienprogramm wurde Baricitinib bei Patienten geprüft, die eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis aufweisen, welche bereits seit vielen Jahren bestand, und die für eine systemische Therapie geeignet sind. Die Zulassung von Baricitinib wurde unter diesen Voraussetzungen durch die Europäische Kommission erteilt. Dies spiegelt sich entsprechend in der Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation für Patienten wider. Es wird eine Dosis von 4 mg einmal täglich empfohlen, und die Patienten werden aufgefordert, sofern eine Einnahme vergessen wurde, diese so schnell wie möglich nachzuholen. Außerdem ist die Einnahme von Baricitinib gemäß Gebrauchsinformation nicht abzubrechen, sofern der Arzt nicht explizit dazu rät [1].

Die für Teilpopulation a erforderliche nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemische Therapie zeichnet sich durch die explizit zeitlich begrenzte und unregelmäßige Art der Anwendung im akuten Bedarfsfall mit variabler und dynamisch anzupassender Dosierung aus. Die für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation theoretisch erforderliche, nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemische Anwendung von Baricitinib stünde jedoch nicht mit der Art der Anwendung gemäß Zulassung im Einklang (Abschnitt 4.2 und 5.1 Fachinformation [1] sowie [5]).

Daher betrachtet der pU die Fragestellung a für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant.

Um dennoch der formalen Vollständigkeit zu genügen, wird im Folgenden eine systematische Studienrecherche beschrieben.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Erfüllung der formalen Vollständigkeit wurde trotz der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Gründe für die fehlende Relevanz der Fragestellung a eine systematische Studienrecherche durchgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib (Teilpopulation a)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) ^a .	Patientenpopulation entspricht nicht der Teilpopulation a.
2	Intervention	Baricitinib gemäß Zulassung.	Intervention bzw. Art der Anwendung abweichend.
3	Vergleichstherapie	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) 	Abweichende Vergleichstherapie.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen ^d .	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.</p> <p>a: Theoretische Annahme (zur Herleitung, siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2): Patienten mit wenigen, z.B. nur saisonal-auftretenden Schüben, die jedoch mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt werden können. Außerhalb des Schubs liegen längere Phasen einer nur geringen Krankheitsaktivität vor; zur Vermeidung eines Rezidivs ist keine kontinuierliche systemische Therapie erforderlich.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p> <p>c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL [4].</p> <p>d: Bezogen auf die doppelblinde Behandlungsphase.</p>			

Patientenpopulation

Entsprechend der Zulassung von Baricitinib umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Für die objektivierbare Feststellung des Vorliegens einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der Erkrankung sind die von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Schwellenwerte zu berücksichtigen (z.B. IGA ≥ 3 , EASI > 15 , SCORAD > 40 oder BSA $> 10\%$). Des Weiteren wird eine für den Patienten subjektive Mindestbelastung durch die Erkrankung vorausgesetzt (z.B. DLQI > 10 , Juckreiz NRS > 6 [auf einer Skala von 0-10] oder relevante Störung des Nachtschlafs wegen des Juckreizes/Ekzems). Um für eine systemische Therapie infrage zu kommen, ist außerdem festzustellen, ob in der Vergangenheit kein hinreichendes Ansprechen auf topische oder UV Therapien erzielt wurde, keine Aussicht auf Erfolg mit diesen Maßnahmen allein bestünde oder bereits eine erfolglose Anwendung einer indizierten Systemtherapie stattfand [7].

Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a), zeichnen sich nach den Überlegungen in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2 durch nur wenige, z.B. saisonal-auftretende Schübe aus, die mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt werden können. Außerhalb des Schubs liegt eine nur leichte Krankheitsaktivität vor. Zur Vermeidung eines Rezidivs ist keine regelmäßige systemische Therapie erforderlich.

Intervention

Die zulassungskonforme, empfohlene Tagesdosis von Baricitinib beträgt 4 mg [1]. Gemäß Zulassung kann Baricitinib allein oder in Kombination mit TCS angewendet werden; auch topische Calcineurin-Inhibitoren (TCNI) können mit Baricitinib kombiniert werden.

Die Kombination von Baricitinib mit biologischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines möglichen additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann. Hinsichtlich der gemeinsamen Anwendung von Baricitinib mit systemischen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist bei der Anwendung solcher Kombinationen besondere Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung der Intervention in Teilpopulation a ist zu beachten, dass Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist, also auch nicht nach einem derartigen Therapiekonzept zu behandeln sind. Da das zulassungskonforme Therapiekonzept von Baricitinib aber eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie gemäß Zulassung vorsieht, würde eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib nicht im Einklang mit der Zulassung stehen [5].

Vergleichstherapie

In seiner Niederschrift [2] legt der G-BA folgende ZVT für Teilpopulation a fest: ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime bestehend aus TCS der Klasse II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation, d.h. mittelstark [II] bis sehr stark [IV] wirksame TCS),

Tacrolimus (topisch), Therapie mit ultraviolettem (UV) Licht (UVA/Schmalband-UVB/Balneophototherapie), systemische Kortikosteroiden im Rahmen einer Schubtherapie und Ciclosporin.

Gemäß G-BA ist unter einem patientenindividuell optimierten Therapieregime eine Therapieanpassung sowohl während eines Krankheitsschubs als auch in der chronischen Phase der Erkrankung zu verstehen. Des Weiteren sollen bei Unverträglichkeiten andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen. Das patientenindividuell optimierte Therapieregime kann auch als Hintergrund- bzw. Rescue Therapie begriffen werden, welches mit der Prüfmedikation kombiniert wird.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (In Kraft getreten: 08. August 2020) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [8].

Für die vorliegende frühe Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichten.

Studientyp

Da randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]) den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe und der geringsten Ergebnisunsicherheit darstellen, wurden für die vorliegende frühe Nutzenbewertung ausschließlich RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde durch den G-BA festgelegt, dass in der Indikation eine Behandlungsperiode von mindestens einem halben Jahr angemessen ist [9].

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen bzw. keine relevante Zusatzinformation liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde am 17.08.2020 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE®) und der Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferanzahl resultierend aus dem Indikations- und Interventionsblock wurde auf einen RCT-Filter verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde entsprechend der oben genannten Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und EU ClinicalTrials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden für die identifizierten RCT nach Einträgen mit Ergebnisberichten in den Datenbanken der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) gesucht.

Die detaillierte Suchstrategie für jedes einzelne Studienregister ist im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde für das zu bewertende Arzneimittel zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien eine Suche durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Wenn anhand des Titels oder des Abstracts keine eindeutige Entscheidung getroffen werden konnte, wurde der Volltext beschafft, gesichtet und die Entscheidung anhand des Volltextes getroffen. Der Ausschlussgrund wurde bei im Volltext gesichteten Treffern dokumentiert.

Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend.

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 (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
JAHG	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 22.03.2017	Placebo + TCS ^b , Baricitinib 2 mg + TCS ^b , Baricitinib 4 mg + TCS ^b
J AHL	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 17.01.2019	Placebo, Baricitinib 1 mg, Baricitinib 2 mg, Baricitinib 4 mg
J AHM	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 23.01.2019	Placebo, Baricitinib 1 mg, Baricitinib 2 mg, Baricitinib 4 mg
J AHN	ja	ja	laufend	Studiendauer: 104 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse ^c : 02.07.2019	Placebo + TCS ^d , Baricitinib 1 mg + TCS ^d , Baricitinib 2 mg + TCS ^d , Baricitinib 4 mg + TCS ^d
J AIY	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 13.08.2019	Placebo + TCS ^e , Baricitinib 2 mg + TCS ^e , Baricitinib 4 mg + TCS ^e
J AIN	ja ^f	ja	laufend	Studiendauer: 52 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse ^g : 28.11.2019	Placebo + TCS ^h , Baricitinib 1 mg + TCS ^h , Baricitinib 2 mg + TCS ^h , Baricitinib 4 mg + TCS ^h
J AIW	ja ^f	ja	laufend	Studiendauer: 104 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse: 17.12.2019	Placebo, Baricitinib 1 mg, Baricitinib 2 mg

PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.

a: Der Datenschnitt bezieht sich auf die gesamte Studiendauer von 16 Wochen (doppelblind, placebokontrolliert).

b: Mittelstark wirksames Triamcinolon (0,1%).

c: Der Datenschnitt enthält Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsdaten über 36 bzw. bis zu 52 Wochen aus der doppelblinden, placebokontrollierten Phase für Patienten, die aus den Studien J AHL und J AHM in die J AHN Studie eingeschlossen wurden, sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über 24 Wochen aus der offenen Phase für Patienten, die direkt in die J AHN Studie eingeschlossen wurden ohne vorherige Teilnahme an einer der

anderen Baricitinib-Studien.

d: Schwach und mittelstark wirksame TCS wurden angeboten, die Anwendung stärker wirksamer TCS war erlaubt, falls keine ausreichende Verbesserung unter der vorherigen Therapie auftrat. TCNI (Tacrolimus und Pimecrolimus) und der topische PDE-4 Inhibitor Crisaborol waren, wo zugelassen, anstelle von TCS in Bereichen erlaubt, in denen die Applikation von TCS vom Prüfarzt als nicht geeignet eingestuft wurde. Die Verwendung war auf problematische Bereiche, wie z.B. Gesicht, Nacken, Hautfalten, Genitalbereich etc. limitiert.

e: Siehe Fußnote d mit geringen Modifikationen.

f: Supportive Studie.

g: Der Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse nach 24 Wochen (doppelblind, placebokontrolliert).

h: Siehe Fußnote d mit geringen Modifikationen.

Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich jeweils auf die doppelblinde kontrollierte Behandlungsphase der entsprechenden Studien.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 17.08.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung a der Studie
JAHG	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AHL	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AHM	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AHN	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AIY	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AIW	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
J AIN	Patientenpopulation – Patientenpopulation stimmt nicht mit der geforderten Teilpopulation a überein ^a . Intervention – Art der Anwendung der Intervention gemäß Zulassung stimmt nicht mit der geforderten nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Anwendung überein.
a: Die Baricitinib-Studien schlossen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein, die in der Vergangenheit ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischen und teils ggü. systemischen Therapien aufwiesen. Die Symptomlast der Patienten war hoch, und die Lebensqualität teils erheblich beeinträchtigt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug über die Studien ca. 25 Jahre. Aufgrund dieser Merkmale und der chronischen Natur der Erkrankung sind die Patienten in den Baricitinib-Studien der Teilpopulation b zuzuordnen, welche repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet ist.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

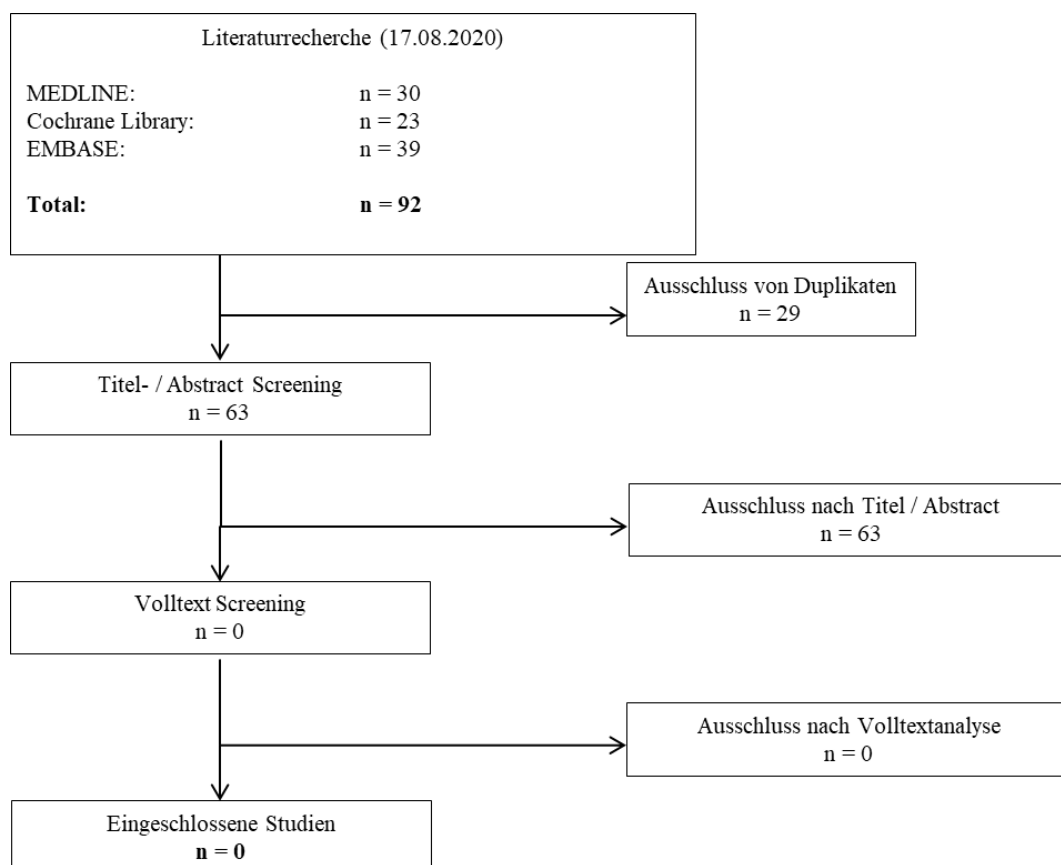


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 92 Treffer in den Datenbanken erzielt und anhand von Titel und Abstract bewertet. Über die bibliografische Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge wurden mit der entsprechenden Studienregisterrecherche abgeglichen und im Title-/Abstract Screening ausgeschlossen, wenn diese in der Studienregisterrecherche vorhanden waren. Es konnten keine Treffer für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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

Die Information hat den Stand 17.08.2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 17.08.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. 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. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	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.

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.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei 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 ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

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

Tabelle 4-15: 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 4-16: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: 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 bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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 -18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: 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 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: 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 Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/ kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)	Nicht zutreffend ^a .
<p>pU: pharmazeutischer Unternehmer. a: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevantem Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

1. Lilly Deutschland GmbH 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-169; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderungen 2017-B-142 und 2018-B-217; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Balneophototherapie bei atopischem Ekzem. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4217/2020-03-20_MVV-RL_Balneophototherapie_BAnz.pdf [Zugriff am 24. August 2020].
5. Straeter Rechtsanwälte 2020. Gutachten zum Inhalt des Anwendungsgebietes „atopische Dermatitis“ des Arzneimittels Olumiant®.
6. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. 2016. Leitlinie Neurodermitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.
7. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Kahle, J., Kapp, A., Nemat, K., Ott, H., Peters, E., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Traidl-Hoffmann, C., Werner, R., Wollenberg, A. & Worm, M. 2020. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf [Zugriff am 23. September 2020].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 16. Juli 2020, in Kraft getreten am 13. Oktober 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-142; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'atopic dermatitis'/exp	44292
2	'atopic dermatitis':ti,ab,kw	33856
3	'atopic eczema':ti,ab,kw	4479
4	'allergic eczema':ti,ab,kw	170
5	'infantile eczema':ti,ab,kw	298
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	1114
7	'prurigo besnier':ti,ab,kw	18
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	50307
9	baricitinib:ti,ab,kw	713
10	olumiant:ti,ab,kw	13
11	'INCB 028050':ti,ab,kw OR 'INCB 28050':ti,ab,kw OR INCB028050:ti,ab,kw OR INCB 28050:ti,ab,kw	21
12	'LY 3009104':ti,ab,kw OR LY3009104:ti,ab,kw	22
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	723
#14	#8 AND #13	39

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Dermatitis, Atopic/	19960
2	"atopic dermatitis".mp.	21099
3	"atopic eczema".mp.	2844
4	"allergic eczema".mp.	124
5	"infantile eczema".mp.	236
6	neurodermatitis.mp.	1725

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

7	"prurigo besnier".mp.	27
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	30149
9	baricitinib.mp.	366
10	olumiant.mp.	14
11	("INCB 028050" OR "INCB 28050" OR INCB028050 OR INCB28050).mp.	6
12	("LY 3009104" OR LY3009104).mp.	5
13	9 or 10 or 11 or 12	368
#14	8 and 13	30

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1766
2	"atopic dermatitis":ti,ab,kw	3989
3	"atopic eczema":ti,ab,kw	574
4	"allergic eczema":ti,ab,kw	10
5	"infantile eczema":ti,ab,kw	36
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	128
7	"prurigo besnier":ti,ab,kw	2
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4608
9	baricitinib:ti,ab,kw	354
10	olumiant:ti,ab,kw	20
11	"INCB 028050":ti,ab,kw OR "INCB 28050":ti,ab,kw OR INCB028050:ti,ab,kw OR INCB28050:ti,ab,kw	18
12	"LY 3009104":ti,ab,kw OR LY3009104:ti,ab,kw	68
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	363
14	#8 AND #13	23
	All results	23
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	23

Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Intervention: Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant Condition: Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	72

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant
Treffer	41

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.08.2020
Suchstrategie	Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant
Treffer	312 records for 148 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	NCT03921554	JAK Inhibitor Treatment in AGS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921554	A1, A2
2	NCT00902486	INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) With Inadequate Response to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902486	A1, A2
3	NCT02759731	Study of Baricitinib, a JAK1/2 Inhibitor, in Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759731	A1, A2
4	NCT03026504	Baricitinib in Relapsing Giant Cell Arteritis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026504	A1, A2
5	NCT01247350	A Study of LY3009104(Baricitinib) for Healthy Subjects	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247350	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
6	NCT01469013	Oral Baricitinib (LY3009104) Treatment in Japanese Participants With Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469013	A1, A2
7	NCT01299285	Disposition of 14C-LY3009104 Following Oral Administration in Healthy Human Subjects	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299285	A1, A2
8	NCT01721057	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721057	A1, A2
9	NCT01711359	A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711359	A1, A2
10	NCT01710358	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710358	A1, A2
11	NCT01968057	A Study of Baricitinib and Ciclosporin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968057	A1, A2
12	NCT01960140	A Study of Baricitinib and Simvastatin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960140	A1, A2
13	NCT01925144	A Study of Baricitinib and Omeprazole in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925144	A1, A2
14	NCT01924299	A Study of Baricitinib When Administered With Ketoconazole or Fluconazole in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924299	A1, A2
15	NCT01937026	A Study of Baricitinib and Probenecid in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937026	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
16	NCT01910311	A Study of Baricitinib and Rifampicin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910311	A1, A2
17	NCT01896726	A Study of Baricitinib and Birth Control Pills in Healthy Females	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896726	A1, A2
18	NCT01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885078	A1, A2
19	NCT01870388	A Pharmacokinetic Study of Baricitinib in Participants With Liver Disease	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870388	A1, A2
20	NCT01859078	A Drug Interaction (DDI) Study of Baricitinib (LY3009104) and Digoxin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859078	A1, A2
21	NCT01721044	A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721044	A1, A2
22	NCT02265705	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265705	A1, A2
23	NCT02263911	A Study of Baricitinib in Healthy Japanese Participants	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263911	A1, A2
24	NCT02340104	A Study to Measure Baricitinib (LY3009104) Absorption in Healthy Participants	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340104	A1, A2
25	NCT02758613	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Chinese Participants	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758613	A1, A2
26	NCT02708095	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708095	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
27	NCT02576938	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576938	A1, A2
28	NCT03212638	A Study of Baricitinib in Healthy Participants	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212638	A1, A2
29	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773978	A1, A2
30	NCT04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088409	A1, A2
31	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773965	A1, A2
32	NCT03742973	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742973	A1, A2
33	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088396	A1, A2
34	NCT01185353	A Study in Participants With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185353	A1, A2
35	NCT01490632	A Phase 2b Study of Baricitinib in Participants With Moderate to Severe Psoriasis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490632	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
36	NCT01398475	A Relative Bioavailability and Food Effect Study of New Formulations	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398475	A1, A2
37	NCT01683409	A Study to Test Safety and Efficacy of Baricitinib in Participants With Diabetic Kidney Disease	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683409	A1, A2
38	NCT01536951	A Study of LY3009104 in Healthy Participants	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536951	A1, A2
39	NCT03334422	Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334422	A1, A2
40	NCT03334396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334396	A1, A2
41	NCT03733301	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733301	A1, A2
42	NCT03616912	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616912	A1, A2
43	NCT03616964	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616964	A1, A2
44	NCT03570749	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570749	A1, A2
45	NCT03559270	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559270	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		With Moderate to Severe Atopic Dermatitis			
46	NCT03435081	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435081	A1, A2
47	NCT03428100	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428100	A1, A2
48	NCT03334435	A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334435	A1, A2
49	NCT03952559	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952559	A1, A2
50	NCT03915964	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915964	A1, A2
51	NCT03899259	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899259	A1, A2
52	NCT03843125	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843125	A1, A2
53	NCT04086745	A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086745	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
54	NCT04131738	Baricitinib for the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease After Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131738	A1, A2
55	NCT03945760	Efficacy of Baricitinib In Treatment of Delayed-Type Hypersensitivity Versus Irritant Skin Reactions in Healthy Adult Male Subjects	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945760	A1, A2
56	NCT03701789	Effect of Baricitinib Treatment on Peripheral Bone in RA	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701789	A1, A2
57	NCT04027101	BAriCitinib Healing Effect in earLy pOlymyalgia Rheumatica	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027101	A1, A2
58	NCT04084223	JAKPOT (JAK Inhibitors and Predictors of Outcome in rheumatoid Arthritis)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084223	A1, A2
59	NCT03755466	Examination of Efficacy and Safety of Baricitinib in RA Patients	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755466	A1, A2
60	Nct04393051	Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393051	A1, A2
61	Nct04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321993	A1, A2
62	Nct04373044	Antiviral Therapy and Baricitinib for the Treatment of Patients With Moderate or Severe COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373044	A1, A2
63	Nct04358614	Baricitinib Therapy in COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358614	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
64	Nct04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346147	A1, A2
65	Nct04208464	A Phase IIa Trial of the Oral JAK ½ Inhibitor, Baricitinib, in the Treatment of Adult IIM	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208464	A1, A2
66	Nct04320277	Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320277	A1, A2
67	Nct04378621	Effect of Antiinflammatory Treatment Versus Hand Training on Neuropsychiatric Comorbidity in RA-patients	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378621	A1, A2
68	Nct04390464	mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390464	A1, A2
69	Nct04340232	Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340232	A1, A2
70	Nct04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280705	A1, A2
71	Nct04421027	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04421027	A1, A2
72	Nct04399798	Baricitinib for coRona Virus pnEumonia (COVID-19): a THERapeutic Trial	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04399798	A1, A2
EU-CTR					
1	2017-004495-60	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 1 Year to Less than 18 Years Old	n. A.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA)		er:2017-004495-60	
2	2015-003424-31	Treatment of Conditions Expected to Benefit from JAK ½ Inhibition: CANDLE, CANDLE-Related Conditions, SAVI, and Severe Juvenile Dermatomyositis	n. A.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2015-003424-31	A1, A2
3	2010-022504-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on background Methotrexate Therapy	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2010-022504-42	A1, A2
4	2012-002323-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1, A2
5	2012-003686-17	A Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2012-003686-17	A1, A2
6	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had Limited or No Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1, A2
7	2012-002339-27	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Inadequate Response to Conventional Disease-	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrr-search/search?query=eudract_number:2012-002339-27	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Modifying Antirheumatic Drugs with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis			
8	2012-002322-73	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy.	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73	A1, A2
9	2015-004404-35	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004404-35	A1, A2
10	2017-000873-35	Protocol I4V-MC-JAHN: A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis BREEZE-AD1	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000873-35	A1, A2
11	2017-000871-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	A1, A2
12	2016-004675-52	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 24 Week Study Followed by Long-Term Treatment for Evaluation of Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004675-52	A1, A2
13	2017-000870-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A1, A2
14	2017-004574-34	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine		search/search?query=eudract_number:2017-004574-34	
15	2018-001726-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A1, A2
16	2017-005027-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005027-25	A1, A2
17	2018-000349-38	I4V-MC-JAIP A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Parallel group, Outpatient Study Evaluating the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Baricitinib in Pediatric Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1, A2
18	2017-004518-24	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004518-24	A1, A2
19	2017-004471-31	A Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients from 1 Year to <18 Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004471-31	A1, A2
20	2019-000119-10	An Open-label, Active-Controlled, Safety and Efficacy	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Active Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody Positive Uveitis		ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	
21	2018-003351-37	A Randomized, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3b/4 Study of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003351-37	A1, A2
22	2017-005026-37	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005026-37	A1, A2
23	2018-003365-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Primary Biliary Cholangitis Who Have an Inadequate Response or are Intolerant to UDCA	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003365-34	A1, A2
24	2017-005028-11	A Phase 3, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005028-11	A1, A2
25	2018-004558-30	Synovial ultrasound as primary outcome in a 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study comparing baricitinib, alone and combined with MTX versus TNF-alfa inhibitor in rheumatoid arthritis patients: Searching for synovium predictors of response.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30	A1, A2
26	2009-011206-42	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group, Phase	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		2 Study of INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Any Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy including Biologics		search/search?query=eudract_number:2009-011206-42	
27	2019-000505-72	Pragmatic trial baricitinib versus First biological in “Tight Control” Patients suffering from Rheumatoid Arthritis (PERFECT)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000505-72	A1, A2
28	2018-003877-91	Sequential B cell/T cell therapy to re-induce humoral immune tolerance in ACPA-positive Rheumatoid Arthritis (TOLERA): a prospective randomized controlled open-label single-centre clinical trial in adult subjects with active ACPA-positive Rheumatoid Arthritis failing Methotrexate	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003877-91	A1, A2
29	2015-005691-26	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26	A1, A2
30	2017-001977-18	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18	A1, A2
31	2020-001246-18	Cohort Multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001246-18	A1, A2
32	2020-001354-22	Multiarm Therapeutic study in pre-ICU patients admitted with COVID-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001354-22	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
				er:2020-001354-22	
33	2020-001367-88	Efficacy and safety of novel treatment options for adults with COVID-19 pneumonia. A double-blinded, randomized, multi-stage, 6-armed placebo-controlled trial in the framework of an adaptive trial	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001367-88	A1, A2
34	2020-001321-31	Prospective, phase II, randomized, open-label, parallel group study to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine together with baricitinib, imatinib or early lopinavir ritonavir in patients with SARS Cov2 pneumonia (COVID-19 HUF)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001321-31	A1, A2
35	2020-001357-52	Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and or JAK Inhibitors in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection. COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52	A1, A2
36	2017-002793-39	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	A1, A2
37	2020-001517-21	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with COVID-19 Infection	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001517-21	A1, A2
38	2020-001052-18	A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		for European Union/United Kingdom Sites			
39	2020-001854-23	Cumulative adaptive, multiarm, multistage and multicentre randomized clinical trial with immunotherapy for Moderate COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001854-23	A1, A2
40	2019-003868-42	A randomised, phase IIa treatment delayed-start trial of the oral JAK ½ inhibitor, baricitinib, in the treatment of adult idiopathic inflammatory myopathy	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003868-42	A1, A2
41	2020-001185-11	A proof-of concept study of the use of Janus Kinase 1 and 2 Inhibitor, Baricitinib, in the treatment of COVID-19-related pneumonia: a two-step phase II clinical trial	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001185-11	A1, A2
ICTRP					
1	NCT02759731	Study of Baricitinib, a JAK1/2 Inhibitor, in Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02759731	A1, A2
2	JPRN-JapicCTI-163359	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)-I4V-MC-JAHH	n. A.	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163359	A1, A2
3	NCT03921554	JAK Inhibitor Treatment in AGS	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921554	A1, A2
4	NCT01247350	A Study of LY3009104 for Healthy Subjects	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01247350	A1, A2
5	NCT01185353	A Study in Participants With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01185353	A1, A2
6	Eucr2010-022504-42-Gb	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022504-42-Gb	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		background Methotrexate Therapy		er:2010-022504-42	
7	NCT01299285	Disposition of 14C-LY3009104 Following Oral Administration in Healthy Human Subjects	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01299285	A1, A2
8	NCT01398475	A Relative Bioavailability and Food Effect Study of New Formulations	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01398475	A1, A2
9	NCT01469013	Oral Baricitinib (LY3009104) Treatment in Japanese Participants With Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01469013	A1, A2
10	NCT01490632	A Phase 2b Study of Baricitinib in Participants With Moderate to Severe Psoriasis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01490632	A1, A2
11	Eucr2012-002339-27-Hu	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002339-27	A1, A2
12	Eucr2012-002323-15-Pl	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1, A2
13	Eucr2012-002323-15-It	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1, A2
14	Eucr2012-002322-73-Hu	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis.	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73	A1, A2
15	Eucr2012-002324-32-Be	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32-Be	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
				er:2012-002324-32	
16	NCT01536951	A Study of LY3009104 in Healthy Participants	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536951	A1, A2
17	NCT01683409	A Study to Test Safety and Efficacy of Baricitinib in Participants With Diabetic Kidney Disease	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01683409	A1, A2
18	NCT01724580	Compassionate Use Protocol for the Treatment of Autoinflammatory Syndromes	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01724580	A1, A2
19	NCT01710358	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01710358	A1, A2
20	NCT01711359	A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711359	A1, A2
21	NCT01721044	A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721044	A1, A2
22	NCT01721057	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721057	A1, A2
23	NCT01859078	A Drug Interaction (DDI) Study of Baricitinib (LY3009104) and Digoxin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01859078	A1, A2
24	NCT01870388	A Pharmacokinetic Study of Baricitinib in Participants With Liver Disease	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01870388	A1, A2
25	NCT01896726	A Study of Baricitinib and Birth Control Pills in Healthy Females	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896726	A1, A2
26	NCT01910311	A Study of Baricitinib and Rifampicin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910311	A1, A2
27	NCT01924299	A Study of Baricitinib When Administered With Ketoconazole or Fluconazole in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01924299	A1, A2
28	NCT01925144	A Study of Baricitinib and Omeprazole in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925144	A1, A2
29	NCT01937026	A Study of Baricitinib and Probenecid in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01937026	A1, A2
30	NCT01960140	A Study of Baricitinib and Simvastatin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01960140	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
31	NCT01968057	A Study of Baricitinib and Ciclosporin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968057	A1, A2
32	Eucr2012-003686-17-It	A Phase 3 Study in Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003686-17	A1, A2
33	Ctri/2013/12/004212	Clinical Trial to study effects of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis patients with Inadequate Response to Conventional Drugs	2013	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7958	A1, A2
34	Ctri/2013/12/004211	Clinical Trial to study effects of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis patients with Limited or No Treatment with Conventional Drugs	2013	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7963	A1, A2
35	Eucr2012-003686-17-Sk	A Phase 3 Study in Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003686-17	A1, A2
36	NCT02263911	A Study of Baricitinib in Healthy Japanese Participants	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263911	A1, A2
37	NCT02265705	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265705	A1, A2
38	Ctri/2014/07/004736	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2014	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9541	A1, A2
39	NCT02340104	A Study to Measure Baricitinib (LY3009104) Absorption in Healthy Participants	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340104	A1, A2
40	NCT02576938	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576938	A1, A2
41	Eucr2015-003424-31-Gb	Treatment of autoinflammatory diseases	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003424-31	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
42	NCT02758613	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Chinese Participants	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758613	A1, A2
43	NCT02708095	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02708095	A1, A2
44	NCT03212638	A Study of Baricitinib in Healthy Participants	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212638	A1, A2
45	NCT03334396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334396	A1, A2
46	NCT03334422	Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334422	A1, A2
47	Eucr2017-000871-10-At	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	A1, A2
48	Eucr2017-000870-12-De	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A1, A2
49	Eucr2016-004675-52-De	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Active Psoriatic Arthritis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004675-52	A1, A2
50	Eucr2017-000870-12-Cz	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A1, A2
51	Eucr2017-000871-10-Hu	This is a study to help understand how Baricitinib	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema		ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	
52	Euctr2017-000873-35-Cz	This is a long term extension study in patients with Atopic Dermatitis, also named eczema, that helps to understand how Baricitinib works BREEZE-AD1	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000873-35	A1, A2
53	NCT03733301	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03733301	A1, A2
54	Euctr2017-004574-34-NI	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine A or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine A Because it is Not Medically Advisable	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004574-34	A1, A2
55	Euctr2018-001726-26-At	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A1, A2
56	NCT03742973	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742973	A1, A2
57	Euctr2018-000349-38-Gb	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1, A2
58	NCT03428100	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428100	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable			
59	NCT03435081	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435081	A1, A2
60	NCT03559270	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559270	A1, A2
61	NCT03570749	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570749	A1, A2
62	NCT03616912	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616912	A1, A2
63	NCT03616964	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616964	A1, A2
64	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773965	A1, A2
65	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773978	A1, A2
66	Ctri/2019/04/018378	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31973	A1, A2
67	Ctri/2019/06/019870	An extension study of Baricitinib in patients with Lupus	2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=33737	A1, A2
68	Euctr2018-000349-38-Fr	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1, A2
69	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088396	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA			
70	NCT03843125	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03843125	A1, A2
71	NCT03899259	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899259	A1, A2
72	NCT03915964	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03915964	A1, A2
73	NCT04086745	A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04086745	A1, A2
74	Eucr2019-000119-10-De	A study of Baricitinib in children and young adults with JIA associated eye inflammation	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	A1, A2
75	Eucr2017-004495-60-De	A study of Baricitinib in children and young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis (jia)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004495-60	A1, A2
76	Eucr2009-011206-42-Cz	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group, Phase 2 Study of INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Any Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy including Biologics	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011206-42	A1, A2
77	NCT00902486	INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) With Inadequate Response to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00902486	A1, A2
78	Eucr2018-004558-30-Es	Synovial ultrasound as primary outcome in a 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study comparing	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30-Es	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		baricitinib, alone and combined with MTX versus TNF-alfa inhibitor in rheumatoid arthritis patients: Searching for synovium predictors of response.		er:2018-004558-30	
79	Ntr5602	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation	2015	https://trialregister.nl/trial/5458	A1, A2
80	Euctr2017-001977-18-Dk	A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18	A1, A2
81	Euctr2019-000505-72-NI	Baricitinib in patients suffering from Rheumatoid Arthritis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000505-72	A1, A2
82	JPRN-JapicCTI-111709	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Parallel-Group, Phase 2 Study of LY3009104 in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2011	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111709	A1, A2
83	JPRN-JapicCTI-121871	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis	2012	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121871	A1, A2
84	JPRN-JapicCTI-122022	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Renal Efficacy of LY3009104 in Patients with Diabetic Kidney Disease	2012	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-122022	A1, A2
85	JPRN-JapicCTI-132125	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132125	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy			
86	JPRN-JapicCTI-132138	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132138	A1, A2
87	JPRN-JapicCTI-132134	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had Limited or No Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132134	A1, A2
88	JPRN-JapicCTI-132156	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132156	A1, A2
89	JPRN-JapicCTI-142687	Relative Bioavailability of the Baricitinib (LY3009104) Commercial Tablet Compared to the Phase 2 Tablets and the Effect of Food on the Bioavailability of the Commercial Tablet in Healthy Japanese Subjects	2014	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142687	A1, A2
90	JPRN-JapicCTI-142405	A Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2014	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142405	A1, A2
91	JPRN-JapicCTI-163138	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2016	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163138	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
92	JPRN-JapicCTI-183825	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHM)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183825	A1, A2
93	JPRN-JapicCTI-183828	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHL)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183828	A1, A2
94	JPRN-JapicCTI-183960	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHN)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183960	A1, A2
95	JPRN-JapicCTI-183961	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine (I4V-MC-JAIN)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183961	A1, A2
96	JPRN-JapicCTI-184095	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (I4V-MC-JAIA)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184095	A1, A2
97	JPRN-JapicCTI-184174	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata (BRAVE-AA1) (I4V-MC-JAHO)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184174	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
98	JPRN-JapicCTI-184198	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (I4V-MC-JAIY)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184198	A1, A2
99	Kct0001004	A Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	2014	http://cris.nih.gov/cgi-bin/ncr/ncrsearch/arch_result_st01.jsp?seq=3752	A1, A2
100	Kct0000998	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104)	2014	http://cris.nih.gov/cgi-bin/ncr/ncrsearch/arch_result_st01.jsp?seq=3753	A1, A2
101	NCT03026504	Baricitinib in Relapsing Giant Cell Arteritis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026504	A1, A2
102	NI7547	Baricitinib bij patiënten met reumatoïde artritis	2019	https://trialregister.nl/trial/7547	A1, A2
103	Ctri/2018/02/011983	Study of Baricitinib in adult patients with Atopic Dermatitis	2018	http://www.ctri.nctn.org/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22985	A1, A2
104	Ctri/2018/02/011972	Study of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis	2018	http://www.ctri.nctn.org/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22998	A1, A2
105	NCT04131738	Baricitinib for the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease After Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131738	A1, A2
106	NCT03945760	Efficacy of Baricitinib In Treatment of Delayed-Type Hypersensitivity Versus Irritant Skin Reactions in Healthy Adult Male Subjects	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945760	A1, A2
107	NCT03440892	Effects of Antirheumatic Treatment on Levels of Survivin in Rheumatoid Arthritis Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440892	A1, A2
108	Euctr2017-000871-10-Es	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		dermatitis, also known as atopic eczema		er:2017-000871-10	
109	Euctr2018-001726-26-Es	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A1, A2
110	Euctr2018-000349-38-Es	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1, A2
111	NCT03701789	Effect of Baricitinib Treatment on Peripheral Bone in RA	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03701789	A1, A2
112	Jprn-Umin000033150	Analysis of the efficacy of baricitinib in bone erosion assessed by HR-pQCT in rheumatoid arthritis.	2018	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037806	A1, A2
113	NCT04027101	BAriCitinib Healing Effect in earLy pOlymyalgia Rheumatica	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04027101	A1, A2
114	NCT03755466	Examination of Efficacy and Safety of Baricitinib in RA Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755466	A1, A2
115	Nct04362943	Clinical-epidemiological Characterization of COVID-19 Disease in Hospitalized Older Adults	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362943	A1, A2
116	Nct04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321993	A1, A2
117	Nct01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01885078	A1, A2
118	Nct04373044	Antiviral Therapy and Baricitinib for the Treatment of Patients With Moderate or Severe COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373044	A1, A2
119	Drks00020780	Evaluation of bone mineral density and bone metabolism during treatment with	2020	https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigatio	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		januskinaseinhibitoren baricitinib or tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis		nId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRK S00020780	
120	Nct04358614	Baricitinib Therapy in COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358614	A1, A2
121	Nct01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078	A1, A2
122	Nct03334435	A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334435	A1, A2
123	Euctr2018-001726-26-De	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A1, A2
124	Euctr2017-004495-60-Fr	A study of Baricitinib in children and young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis (jia)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004495-60	A1, A2
125	Euctr2019-000119-10-Gb	A study of Baricitinib in children and young adults with JIA associated eye inflammation	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	A1, A2
126	Euctr2018-003365-34-Gb	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003365-34	A1, A2
127	Nct04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088409	A1, A2

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
128	N18195	I CEA. Induction of Cure in Early Arthritis A single blind randomized clinical trial	2019	https://trialregister.nl/trial/8195	A1, A2
129	Nct03952559	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03952559	A1, A2
130	Euctr2020-001367-88-Dk	Efficacy and safety of novel treatment options for adults with COVID-19 pneumonia	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001367-88	A1, A2
131	Euctr2020-001321-31-Es	Clinical trial phase II to evaluate the efficacy of 3 types of treatment in patients with pneumonia by COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001321-31	A1, A2
132	Nct04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04346147	A1, A2
133	Ctri/2020/02/023110	Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old.	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37473	A1, A2
134	Ctri/2020/02/023111	Patients with Idiopathic Arthritis from 1 Year to Less than 18 Years Old.	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37481	A1, A2
135	Ctri/2020/02/023414	A Study of Baricitinib in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38262	A1, A2
136	Nct04208464	A Phase IIa Trial of the Oral JAK ½ Inhibitor, Baricitinib, in the Treatment of Adult IIM	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04208464	A1, A2
137	JPRN-jRCT1041190125	PRECIOUS-B study	2020	https://jrct.niph.gov.jp/latest-detail/jRCT1041190125	A1, A2
138	Nct04324047	Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04324047	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
139	Nct04320277	Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study.	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320277	A1, A2
140	Actrn12620000239965	Effect of Baricitinib on Insulin Production in Type 1 Diabetes	2020	https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000239965	A1, A2
141	Nct04340232	Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340232	A1, A2
142	Eucr2018-004558-30-Pt	A 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study to compare the response of ultrasound-assessed synovitis to baricitinib, alone and combined with methotrexate versus etanercept in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. Searching for synovium predictors of response.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30	A1, A2
143	Eucr2019-003868-42-Gb	A trial of the drug Baricitinib in the treatment of patients with muscle inflammatory conditions.	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003868-42	A1, A2
144	JPRN-jRCT2031200035	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200035	A1, A2
145	Eucr2020-001854-23-It	A study with immunotherapy for Moderate COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001854-23	A1, A2
146	Isrctn11188345	A therapeutic study in pre-ICU patients admitted with coronavirus using repurposed drugs	2020	http://isrctn.com/ISRCTN11188345	A1, A2
147	Nct03815578	Evaluation of Pain Sensitization in Rheumatoid Arthritis:	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815578	A1, A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Analysis on a Cohort of Tofacitinib Treated Patients			
148	Jprn-Umin000040094	Development of chronotherapeutics in rheumatoid arthritis	2020	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045713	A1, A2

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 4-32 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 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-32 (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 (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. 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 etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
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 (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
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 z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
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 ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. 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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
