

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza®)

LEO Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Morbidität: EASI.....	104
4.3.1.3.1.1 EASI75	106

4.3.1.3.1.2	EASI90	107
4.3.1.3.1.3	Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline.....	108
4.3.1.3.1.4	Ergänzende Analysen: EASI75 und EASI90	115
4.3.1.3.2	Morbidität: SCORAD	117
4.3.1.3.2.1	SCORAD75	119
4.3.1.3.2.2	SCORAD90	120
4.3.1.3.2.3	Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	121
4.3.1.3.2.4	Ergänzende Analysen: SCORAD75 und SCORAD90.....	128
4.3.1.3.3	Morbidität: Juckreiz	130
4.3.1.3.3.1	Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	132
4.3.1.3.3.2	Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	133
4.3.1.3.3.3	Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	135
4.3.1.3.3.4	Ergänzende Analysen: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte	145
4.3.1.3.4	Morbidität: Schlafstörungen.....	147
4.3.1.3.4.1	Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	148
4.3.1.3.4.2	Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline.....	158
4.3.1.3.5	Morbidität: POEM	167
4.3.1.3.5.1	Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	169
4.3.1.3.5.2	Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline	170
4.3.1.3.5.3	Ergänzende Analysen: Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte ..	177
4.3.1.3.6	Morbidität: EQ-5D-VAS.....	179
4.3.1.3.7	Morbidität: Symptomatische Schübe	187
4.3.1.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI.....	190
4.3.1.3.8.1	Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1.....	192
4.3.1.3.8.2	Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	193
4.3.1.3.8.3	Ergänzende Analysen: DLQI 0/1	200
4.3.1.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36	202
4.3.1.3.10	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse.....	210
4.3.1.3.10.1	Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.....	213
4.3.1.3.10.2	Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	214
4.3.1.3.10.3	Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	216
4.3.1.3.10.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	221
4.3.1.3.10.5	Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	222
4.3.1.3.10.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	223
4.3.1.3.10.7	Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen.....	227
4.3.1.3.10.8	Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT	228
4.3.1.3.10.9	Ergänzende Analysen: UE im Rahmen der fortgesetzten Behandlungshase bis Woche 32 (ECZTRA 3)	231
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	234
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	249

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	249
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	249
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	249
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	250
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	253
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	256
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	257
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	259
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	263
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	263
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	265
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	265
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	266
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	266
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	266
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	267
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	269
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	269
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	270
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	270
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	270
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	271
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	271
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	272
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	272
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	272
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	285
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	286
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	286
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	286
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	286
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	286
4.6	Referenzliste.....	288
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		297

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	303
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	308
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	309
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	343
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	394

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	21
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	23
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	25
Tabelle 4-4: Definierte Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung....	35
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der ergänzenden systematischen Literaturrecherche sowie Registersuche nach Studien mit Dupilumab für indirekte Vergleiche	39
Tabelle 4-6: Übersicht der Patienten mit persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie, Studie ECZTRA 7.....	61
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika zu Baseline).....	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte: Erkrankungen des atopischen Formenkreises und weitere Hauterkrankungen)	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorthherapie).....	84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Medikation).....	87
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für den Studienabbruch)	88

Tabelle 4-19: Patientencharakteristika zur Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext	97
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „EASI“	104
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EASI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	110
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	113
Tabelle 4-28: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)	115
Tabelle 4-29: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)	116
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „SCORAD“	117
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SCORAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7) ..	119
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7) ..	120
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	123
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	126
Tabelle 4-36: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 bzw. SCORAD90 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)	128
Tabelle 4-37: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Erreichen von SCORAD75 bzw. SCORAD90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)	129

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Juckreiz“	130
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Juckreiz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	133
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	136
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	141
Tabelle 4-44: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3).....	145
Tabelle 4-45: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7).....	146
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schlafstörungen“	147
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlafstörungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	150
Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	155
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	160
Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	163
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „POEM“.....	167
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „POEM“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	171
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	173
Tabelle 4-57: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3).....	177
Tabelle 4-58: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)	178
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-VAS“	179
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	181
Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	183
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatische Schübe“	187
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Symptomatischer Schub“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische Schübe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)	188
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „DLQI“	190
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DLQI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	192
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	194
Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	196
Tabelle 4-71: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)	200

Tabelle 4-72: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: mit Erreichen von DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)	201
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“	202
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)	204
Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7).....	206
Tabelle 4-77: Operationalisierung der Endpunkte für Sicherheit und unerwünschte Ereignisse	210
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit und unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	213
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	214
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	215
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	216
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	221
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	222
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	222
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	223
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	227
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7).....	228
Tabelle 4-89: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3).....	231

Tabelle 4-90: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungshase nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3).....	232
Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	235
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“, „Geografische Region“, „Alter“, „Geschlecht“ und „Vorherige Behandlung mit Ciclosporin“.....	238
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen der in der Hauptanalyse statistisch signifikanten SOC/PT für die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“, „Geografische Region“, „Alter“, „Geschlecht“ und „Vorherige Behandlung mit Ciclosporin“.....	241
Tabelle 4-94: Verteilung der signifikanten Interaktionsterme innerhalb der Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	242
Tabelle 4-95: Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm in Responder-Endpunkten oder SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)...	243
Tabelle 4-96: Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm in kontinuierlichen Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)	245
Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	251
Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche	256
Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-101: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, die potentiell für einen indirekten Vergleich geeignet scheinen	259
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	263
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	264
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	264
Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	264
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	267

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	268
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	268
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	270
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	270
Tabelle 4-113: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	274
Tabelle 4-114: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	275
Tabelle 4-115: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7	277
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	285
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)	344
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346)	369
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339).....	395

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 3 (nach [84])	90
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 7 (nach [89])	94
Abbildung 4: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.	143
Abbildung 5: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	144
Abbildung 6: Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.	157
Abbildung 7 Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	158
Abbildung 8: Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.	165
Abbildung 9: Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	166
Abbildung 10: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3	175
Abbildung 11: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	176
Abbildung 12: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.	185
Abbildung 13: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	186
Abbildung 14: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3	198
Abbildung 15: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	199
Abbildung 16: Veränderung des SF-36 (PCS) im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	208
Abbildung 17: Veränderung des SF-36 (MCS) im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.	209
Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche ...	255
Abbildung 19: Flow-Chart für die initiale Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)	367

Abbildung 20: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase für Patienten aus dem Tralokinumab + TCS-Arm der initialen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)	368
Abbildung 21: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase für Patienten aus dem Placebo + TCS-Arm der initialen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)	369
Abbildung 22: Handhabung von fehlenden und beobachteten Werten mit und ohne COVID-19 Kontext durch die verschiedenen Estimanden	391
Abbildung 23: Flow-Chart für die Behandlungsphase der Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346)	393

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i> / Bereich der Körperoberfläche
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CsA	Ciclosporin (synonym Ciclosporin A)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DLQI 0/1	<i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EASI75	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline
EASI90	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline
ECZTRA	<i>ECZema TRAlokinumab trial</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HrQoL	<i>Health-related Quality of Life</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall

LSM	<i>Least Squares Means</i>
LSMD	<i>Least Squares Means Difference</i>
MAR	<i>Missing At Random</i>
MCID	<i>Minimal Clinical Important Difference</i> / Minimaler, klinisch bedeutsamer Unterschied
MCS	<i>Mental Component Summary</i> des SF-36
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NRS	Numerische Rating-Skala
OCS	<i>Oral Corticosteroids</i> / Orale Glukokortikoide
OR	Odds Ratio
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i> des SF-36
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PYE	<i>Patient Years of Exposure</i> / Patientenjahre
Q2W	Einmal alle 2 Wochen
Q4W	Einmal alle 4 Wochen
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> / Randomisierte, kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SCORAD75	Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline
SCORAD90	Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline
SD	<i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung
SE	<i>Standard Error</i> / Standardfehler
SF-36	<i>Short-Form 36 Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>

S-O COVID-19	<i>Subject-onset COVID-19</i> , der patientenindividuelle Zeitpunkt der Beeinflussung durch die COVID-19 Pandemie
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	<i>Topical Corticosteroids</i> / topische Glukokortikoide (synonym: topische Kortikosteroide)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Atopische Dermatitis, synonym auch Neurodermitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, chronisch konstitutionelles Ekzem, Asthmaekzem oder Prurigo Besnier, ist weltweit eine der häufigsten entzündlichen, chronischen Erkrankungen der Haut [1, 2]. Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind eine Störung der epidermalen Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [3, 4]. Die atopische Dermatitis manifestiert sich klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Auf Grund der geschädigten Hautbarriere besteht zudem eine erhöhte Gefahr bakterieller Infektionen und Mykosen [5, 6]. Ein weiterer zentraler Aspekt der atopischen Dermatitis ist starker Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlafstörungen [7-9]. All diese Symptome haben bedeutenden Einfluss auf die Morbidität, Lebensqualität, Produktivität sowie das psychische Wohlbefinden von betroffenen Patienten¹ [10]. Atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige Hautkrankheit, die die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt [11, 12].

Tralokinumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G4-Antikörper, der spezifisch an das Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet. Tralokinumab ist zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [13].

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [13, 14]. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der patientenrelevanten Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Dupilumab bestimmt, dies kann bei Bedarf mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) kombiniert werden [14].

¹ Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Datenquellen

Neben der Berücksichtigung von firmeneigenen Studien wurde im Einklang mit den Vorgaben der Modulvorlage eine systematische Literatur- und Registersuche durchgeführt. Dabei konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Tralokinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erlaubt. Aus diesem Grund wurde eine weitere systematische Literatur- und Registersuche nach Studien zu Dupilumab durchgeführt und die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tralokinumab und Dupilumab über einen Brückenkomparator geprüft. Dabei konnten keine hinreichend ähnlichen Studien identifiziert werden, weshalb in Anbetracht der verfügbaren Evidenz derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab auf Basis eines indirekten Vergleiches möglich sind.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung vom G-BA bestimmten zVT [15-17] – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Diese Evidenz stellen die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 dar, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS, untersuchen. Die oben benannte zVT wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [15] berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Die primäre Datenquelle beider Studien stellt dabei jeweils der Studienbericht dar, wobei die Analysen an die Anforderungen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung angepasst bzw. um zusätzliche Auswertungen ergänzt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Identifikation von relevanten Studien für Tralokinumab wurde eine systematische Literatur- und Registersuche durchgeführt. Dazu wurden Ein- und Ausschlusskriterien im Hinblick auf die Population, Intervention, Komparator, Endpunkte, Studientyp, Behandlungsdauer und Publikationstyp festgelegt (Tabelle 4-4).

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

Im Einklang mit den Anforderungen der Modulvorlage werden die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement dargestellt und das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene systematisch untersucht. Dabei werden präspezifizierte Responder-Analysen und stetige Auswertungen für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt:

Endpunktkategorie: Morbidität

- *Eczema Area and Severity Index* (EASI)
- *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)
- Verbesserung des schlimmsten Juckreizes (Mittels numerischer Rating-Skala, NRS)
- Ekzembedingte Schlafstörungen (NRS)
- *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)
- Visuelle Analogskala des “*European Quality of Life Group Five Dimensions*”-Fragebogens (EQ-5D-VAS)

Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)
- *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36)

Endpunktkategorie: Sicherheit

- Diverse Operationalisierungen von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) sowie Gründe für den Studienabbruch wegen UE

Die Validität dieser Ergebnisse wird durch umfangreiche Subgruppenanalysen untermauert, die keine Hinweise auf Effektmodifikationen hinsichtlich demografischer, geografischer und krankheitsspezifischer Parameter ergeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen Vergleich von Tralokinumab mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Dupilumab durch einen adjustierten indirekten Vergleich ist auf Grund methodischer Unterschiede im Design der in Frage kommenden Studien als nicht adäquat anzusehen.

Im vorliegenden Dossier wird daher die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung vom G-BA bestimmten zVT [15-17] – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Diese Evidenz stellen die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 dar, deren Ergebnisse im Folgenden zusammengefasst sind, um den medizinischen Nutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS im Vergleich zum früheren Therapiestandard zu zeigen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der oben benannten zVT im Sinne der einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3

AM-NutzenV wäre, auf Grund der Studiendauer, lediglich die Studie ECZTRA 7 heranzuziehen.

Bei der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie dient zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS, bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Nach der initialen Behandlungsphase von 16 Wochen wurden die Patienten gemäß ihres auf aktuellem klinischen Ansprechens, re-randomisiert und weitere 16 Wochen behandelt.

Bei der Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie dient zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS, bei Erwachsenen mit schwerer atopischer Dermatitis, die nur unzureichend auf orales Ciclosporin angesprochen haben oder bei denen dieses kontraindiziert ist. Die randomisiert-kontrollierte Behandlungsphase der Studie ECZTRA 7 betrug 26 Wochen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann dabei als gegeben angesehen werden. Die folgenden Tabellen enthalten die Zusammenfassung der Responder-Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-1), Auswertungen zu kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 4-2) und die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,6 [1,21; 2,03]	0,0002
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,5 [1,05; 2,25]	0,0216
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	1,9 [1,12; 3,12]	0,0117
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	1,3 [0,60; 2,85]	0,4989
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,97; 1,65]	0,0738
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,4 [1,12; 1,74]	0,0014

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,3 [1,08; 1,46]	0,0008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,23; 3,47]	0,0040
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,3 [1,09; 1,59]	0,0039
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,4 [1,06; 1,86]	0,0160
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	2,1 [1,42; 3,22]	0,0001
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	4,3 [1,66; 10,96]	0,0009
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,2 [0,92; 1,60]	0,1650
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [1,08; 1,67]	0,0078
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,4 [1,16; 1,64]	0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,25; 3,56]	0,0038
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. ¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7) DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; FAS: Full-Analysis-Set; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>		

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-5,57 [-7,86; -3,27] < 0,001	-0,43 [-0,65; -0,21]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-10,5 [-14,7; -6,31] < 0,001	-0,51 [-0,73; -0,29]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,19 [-1,70; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,27 [-1,78; -0,76] < 0,001	-0,48 [-0,71; -0,26]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,81 [-1,40; -0,21] 0,008	-0,24 [-0,46; -0,03]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,82 [-5,37; -2,27] < 0,001	-0,52 [-0,74; -0,29]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	3,7 [-0,25; 7,66] 0,067	0,16 [-0,07; 0,38]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-2,67 [-3,97; -1,37] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,14]
ECZTRA 7, Woche 26		
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-3,64 [-5,84; -1,43] 0,001	-0,27 [-0,53; -0,02]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-9,85 [-14,1; -5,58] < 0,001	-0,51 [-0,76; -0,25]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,96 [-1,47; -0,45] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,72 [-1,25; -0,19] 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,71 [-1,3; -0,12] 0,019	-0,24 [-0,49; 0,01]

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	<i>Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert</i>	<i>Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]</i>
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,94 [-5,62; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	2,59 [-2,1; 7,29] 0,277	0,11 [-0,15; 0,37]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-1,81 [-2,99; -0,62] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,02]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Physical Component Summary</i>	2,13 [0,46; 3,8] 0,013	0,27 [0,00; 0,53]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Mental Component Summary</i>	-0,4 [-2,18; 1,38] 0,661	-0,05 [-0,31; 0,22]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten und damit verbundener inakzeptabler Laufzeiten wurde für die Endpunkte „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ und „Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur verwendet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i>; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,07 [0,93; 1,23]	0,3262
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,24 [0,04; 1,34]	0,0765
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	3,04 [0,37; 25,0]	0,2763
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Konjunktivitis	2,77 [1,10; 7,00] 3,46 [1,25; 9,58]	0,0205 0,0087
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Dermatitis infiziert	0,29 [0,09; 0,97] - ³	0,0327 0,0048
ECZTRA 7, Woche 26		
Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	0,98 [0,87; 1,11]	0,7999
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,68]	0,1007
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	0,33 [0,03; 3,32]	0,3198
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,14 [0,02; 1,15]	0,0311
¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) ² Es werden nur SOC/PT mit statistisch signifikanten Unterschieden (p < 0,05) zwischen den Studienarmen dargestellt. Die detaillierten Analysen mit allen Ergebnissen sind in Abschnitt 4.3.1.3.10 zu finden. ³ Ein relatives Risiko kann auf Grund von 0 Ereignissen im Tralokinumab-Arm ohne Nullzellenkorrektur nicht berechnet werden (Risikodifferenz = -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]). AESI: Adverse Event of Special Interest / UE von besonderem Interesse; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred		

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
<i>Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids; UE: Unerwünschtes Ereignis</i>		

Endpunktkategorie Mortalität:

Es sind keine Todesfälle aufgetreten, weshalb die Endpunktkategorie Mortalität nicht berücksichtigt wird.

Endpunktkategorie Morbidität:

Innerhalb der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurde die Morbidität mittels einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten erhoben: EASI, SCORAD, Juckreiz, Schlafstörungen, POEM und EQ-5D-VAS. Viele dieser Endpunkte belegen zu Woche 16 (ECZTRA 3) bzw. 26 (ECZTRA 7) einen Vorteil bezüglich des medizinischen Nutzens von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem Kontrollarm.

EASI

Im Hautscore EASI erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein EASI75- bzw. EASI90-Ansprechen, also eine Verbesserung des EASI um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen unter Tralokinumab + TCS 56,0 % der Patienten gegenüber 35,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm EASI75, womit sich ein relatives Risiko von 1,6 [95 %-KI: 1,21; 2,03] ergibt ($p = 0,0002$). EASI90 wird von 32,9 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS-Behandlung erreicht, während nur 21,4 % der Patienten unter Placebo + TCS in diesem Ausmaß ansprechen (RR: 1,5 [95 %-KI: 1,05; 2,25], $p = 0,0216$).

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 69,6 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 53,3 % der Patienten unter Placebo + TCS ein EASI75-Ansprechen (RR: 1,3 [95 %-KI: 1,09; 1,59], $p = 0,0039$). Ein vergleichbarer, deutlicher Vorteil für Tralokinumab ist zudem im EASI90-Ansprechen zu erkennen (48,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 35,0 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,06; 1,86], $p = 0,0160$).

SCORAD

Im kombinierten Haut- und Symptomscore SCORAD erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein SCORAD75- bzw. SCORAD90-Ansprechen, also eine Verbesserung um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen zu Woche 16 unter Tralokinumab + TCS 23,8 % der Patienten gegenüber 12,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm SCORAD75, womit sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,12; 3,12] ergibt ($p = 0,0117$). Für SCORAD90 zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS.

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 38,4 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 18,2 % der Patienten unter Placebo + TCS ein SCORAD75-Ansprechen (RR: 2,1 [95 %-KI: 1,42; 3,22], $p = 0,0001$). Ein noch deutlicherer Effekt ist im SCORAD90-Ansprechen zu erkennen (15,2 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 3,6 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 4,3 [95 %-KI: 1,66; 10,96], $p = 0,0009$).

Juckreiz

Die Studie ECZTRA 3 zeigt nach 16 Wochen einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS bezüglich der Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (61,0 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 43,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,12; 1,74], $p = 0,0014$). Die Auswertung der Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline ergibt zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von -1,19 [95 %-KI: -1,70; -0,69] Punkten ($p < 0,001$), wobei auf Basis der Effektstärke nach Hedges' g (-0,49 [95 %-KI: -0,72; -0,26]) von einem relevanten Effekt auszugehen ist.

Bei Analyse der Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 zur Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (62,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 47,1 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,67], $p = 0,0078$).

Schlafstörungen

Die Symptomatik der Schlafstörungen wurde mit zwei Instrumenten erhoben.

Eczema-related-Sleep-NRS

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen auf Basis der *Eczema-related-Sleep-NRS* ein mittlerer Behandlungsunterschied von -1,27 [95%-KI: -1,78; -0,76] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,48 [95%-KI: -0,71; -0,26]) kann von einem relevanten Effekt ausgegangen werden.

Die Analyse mittels *Eczema-related-Sleep*-NRS der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,72 [95 %-KI: -1,25; -0,19] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,29 [95 %-KI: -0,55; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

SCORAD-VAS-Komponente zu Schlafstörungen

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen ein mittlerer Behandlungsunterschied auf Basis der SCORAD-VAS von -0,81 [95 %-KI: -1,40; -0,21] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95 %-KI: -0,46; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Die Analyse mittels SCORAD-VAS der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,71 [95 %-KI: -1,3; -0,12] Punkten ($p = 0,019$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95 %-KI: -0,49; 0,01]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Insgesamt ist der Nachweis eines klinisch relevanten Vorteils von Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie im Hinblick auf Schlafstörungen auf Basis dieser Erhebungen daher nicht sicher möglich.

POEM

In der Studie ECZTRA 3 zeigen nach Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS signifikant mehr Patienten zu Woche 16 eine Verbesserung des POEM, einem patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis, um ≥ 4 Punkte (79,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 63,4 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,46], $p = 0,0008$).

In der Studie ECZTRA 7 zeigt die Responder-Analyse zur Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS (77,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 56,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,16; 1,64], $p = 0,0002$).

EQ-5D-VAS

Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach Einschätzung des Patienten – erfasst mittels EQ-5D-VAS – zeigt in beiden Studien einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tralokinumab + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Morbidität im Hinblick

auf die Verbesserung der Hautsymptome sowie eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 in der Mehrheit der Endpunkte unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen zu EASI, SCORAD und POEM deutlich.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Innerhalb der Studie ECZTRA 7 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in einem krankheitsspezifischen (DLQI) wie auch einem generischen Fragebogen (SF-36) erhoben, während in der Studie ECZTRA 3 nur der DLQI erfasst wurde.

DLQI

Im krankheitsspezifischen Fragebogen DLQI zeigt sich in der Studie ECZTRA 3 zu Woche 16 ein deutlicher Vorteil im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität. Hier erreichen unter Tralokinumab + TCS 24,6 % der Patienten den genannten Endpunkt, während dies im Placebo + TCS-Arm nur 11,9 % der Patienten gelingt. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,23; 3,47] mit statistisch signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0040$).

Auch die Studie ECZTRA 7 zeigt zu Woche 26 einen deutlichen Vorteil für Tralokinumab + TCS im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“. Dort erreichen 26,1 % der Patienten unter Behandlung mit Tralokinumab + TCS dieses Therapieziel, während im Placebo + TCS-Kontrollarm nur 12,5 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Dies resultiert in einem relativen Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,25; 3,56], ($p = 0,0038$).

SF-36

Im generischen Fragebogen SF-36 zeigt sich bei Auswertung der *Physical Component Summary* der Studie ECZTRA 7 zu Woche 26 ein signifikanter Behandlungsunterschied von 2,13 [95 %-KI: 0,46; 3,80] Punkten ($p = 0,013$) zugunsten des Tralokinumab + TCS-Arms. Unter Berücksichtigung der Effektstärke nach Hedges' g (0,27 [95 %-KI: 0,00; 0,53]) ist jedoch keine Bewertung des Ergebnisses möglich, da der Effektschätzer im Bereich der Irrelevanzschwelle liegen könnte.

Die Auswertung der *Mental Component Summary* zeigt in der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Tralokinumab + TCS und Placebo + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens zeigt sich auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Tralokinumab.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen des DLQI deutlich.

Endpunktkategorie Sicherheit:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 bestätigen das bereits aus früheren Studien bekannte, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit.

So zeigen in der Studie ECZTRA 3 sowohl die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE als auch die Gründe für Studienabbruch durch UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) liegen in der Studie ECZTRA 3 nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. So treten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS mehr AESI der Kategorie „Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im PT „Konjunktivitis“ auf (11,1 % der Patienten vs. 3,2 % der Patienten). Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 3,46 [95 %-KI: 1,25; 9,58] ($p = 0,0087$). Zwar wurden alle Events dieses PT als „mild“ oder „moderat“ eingestuft, dennoch liegt hier ein Nachteil für Tralokinumab + TCS vor. Dieser negative Effekt stellt jedoch die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab nicht in Frage.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie ECZTRA 3 liegt in den Auswertungen der AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor. Dort berichten 3,2 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm ein UE des PT „Dermatitis infiziert“, während unter Tralokinumab + TCS kein Ereignis protokolliert ist. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0048$), wobei auf Grund der fehlenden Events in einem Studienarm nur die Risikodifferenz berechnet werden kann (RD: -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]).

Auch in der Studie ECZTRA 7 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE sowie den Gründen für Studienabbruch durch UE.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse liegt für die Studie ECZTRA 7 nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. So wird für die AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ von einem signifikant niedrigeren Anteil an Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein Ereignis in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet (RR: 0,14 [95 %-KI: 0,02; 1,15], $p = 0,0311$).

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigt sich das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit. Es liegen nur wenige, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Tralokinumab + TCS in einzelnen, oft unspezifischen SOC/PT vor. Die darin aufgetretenen Ereignisse wurden in der überwiegenden Mehrheit als „mild“ oder „moderat“ eingestuft und stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab daher nicht in Frage.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich bei Auswertung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab keine statistisch signifikanten Ergebnisse, die einen klinisch relevanten Vor- oder Nachteil unter Behandlung mit Tralokinumab zeigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Tralokinumab zeigt sich in den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 anhand deutlicher Verbesserungen der Morbidität der Patienten im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome und eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheitsprofil aus. Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [13].

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab wären grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen heranzuziehen. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS untersucht – wobei je nach patientenindividuellem Bedarf zusätzlich die Anwendung von TCI sowie eine Therapieeskalation möglich waren. Dies entspricht einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, welches zum Zeitpunkt der Studienplanung die gültige, vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellte. Diese Vergleichstherapie wurde auch in der frühen

Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt [15] und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich in der Studie ECZTRA 7 klinisch relevante Effekte mit deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie Morbidität sowie deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. In Bezug auf die Sicherheitsendpunkte ergeben sich keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile für Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ließe sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard, einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, ableiten. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch Tralokinumab.

Gegenüber der aktuell vom G-BA bestimmten zVT, Dupilumab, liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

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.

Atopische Dermatitis, synonym auch Neurodermitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, chronisch konstitutionelles Ekzem, Asthmaekzem oder Prurigo Besnier, ist weltweit eine der häufigsten entzündlichen, chronischen Erkrankungen der Haut [1, 2]. Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind eine Störung der epidermalen Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [3, 4]. Die atopische Dermatitis manifestiert sich klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Auf Grund der geschädigten Hautbarriere besteht zudem eine erhöhte Gefahr bakterieller Infektionen und Mykosen [5, 6]. Ein weiterer zentraler Aspekt der atopischen Dermatitis ist starker Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlafstörungen [7-9]. All diese Symptome haben bedeutenden Einfluss auf die Morbidität, Lebensqualität, Produktivität sowie das psychische Wohlbefinden von betroffenen Patienten [10]. Atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige Hautkrankheit, die die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt [11, 12].

Tralokinumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G4-Antikörper, der spezifisch an das Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet. Tralokinumab ist zugelassen zur

Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [13].

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [13, 14]. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der patientenrelevanten Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Dupilumab bestimmt, dies kann bei Bedarf mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) kombiniert werden [14].

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.

Selektionskriterien für RCT mit Tralokinumab für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Um Studien zu identifizieren, welche die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab unter der oben beschriebenen Fragestellung ermöglichen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp (siehe Tabelle 4-4). Ein Kriterium wird als erfüllt angesehen, wenn mindestens 80 % der Patienten einer Studie das Kriterium erfüllen.

Tabelle 4-4: Definierte Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Population¹	1	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	2	Behandlung mit Tralokinumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation [13]	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert
Komparator	3	Behandlung mit Dupilumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation [18] (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	3	Komparator nicht wie unter E3 definiert
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	5	RCT	5	Keine RCT
Behandlungsdauer	6	≥ 24 Wochen	6	Kürzer als unter E6 definiert
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar	7	Kein(e) Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar

¹ Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab.

Begründung der gewählten Einschlusskriterien:

Population

Die gewählten Einschlusskriterien ergeben sich aus dem in der Fachinformation für Adtralza[®] [13] sowie dem durch den G-BA konkretisierten Anwendungsgebiet [14]. Somit wird nach Evidenz für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, gesucht.

Konkretisierung des Schweregrades

Die Objektivierung des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird, nach deutscher und europäischer Leitlinie, mittels *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) bzw. in klinischen Studien *Investigator's (Physician's) Global Assessment* (IGA / PGA) empfohlen [7, 19-21]. Dabei wird ein SCORAD ab 25 – 29 Punkten als mittelschwere und ab 49 – 50 Punkten als schwere atopische Dermatitis gewertet [2, 22, 23]. Für den EASI werden in der Regel Werte oberhalb 6 – 7 Punkten als mittelschwere und

oberhalb von 20 – 23 Punkten als schwere atopische Dermatitis bezeichnet [24]. Die Skala des IGA reicht meist von 0 – 4 Punkten, teilweise wird auch eine Version mit 0 – 5 Punkten verwendet. Dabei entspricht ein IGA von 3 Punkten einer mittelschweren und ein IGA ≥ 4 Punkten einer schweren atopischen Dermatitis [23, 25].

Eignung für eine Systemtherapie

Die Eignung für eine Systemtherapie soll nach deutscher Leitlinie anhand einer Checkliste ermittelt werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1 dieses Dokuments) [26, 27]. Danach ist eine Systemtherapie für erwachsene Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis bei Vorliegen eines relevanten objektivierten Schweregrades, einer relevanten subjektiven Belastung sowie keinem hinreichenden Therapieansprechen der Lokal- oder Phototherapie bzw. fehlenden Erfolgsaussichten dieser Behandlungen, angezeigt.

- Die Bedingung des objektiven Schweregrades gilt dabei als erfüllt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: PGA ≥ 3 , EASI > 15 , SCORAD > 40 , objektiver (o)SCORAD > 20 , mehr als 10 % therapierefraktär betroffene Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA), therapierefraktäre Ekzeme an sensiblen/sichtbaren Arealen oder eine hohe Frequenz an Schüben unter derzeitiger Therapie (> 10 pro Jahr).
- Eine relevante subjektive Belastung liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) > 10 Punkte, Juckreiz > 6 Punkte auf numerischer Ratingskala oder visueller Analogskala von 0 – 10 Punkten oder eine relevante Störung des Nachtschlafes auf Grund des Juckreizes/Ekzems.
- Zur Indikation einer Systemtherapie gehört weiterhin: der Patient zeigt kein hinreichendes Ansprechen auf Lokal- und Phototherapie bzw. aus Sicht des behandelnden Arztes besteht keine Aussicht auf Therapieerfolg allein mit lokalen Maßnahmen. Alternativ ist bereits eine frühere, erfolglose Systemtherapie erfolgt.

Notwendigkeit einer kontinuierlichen systemischen Therapie

Die Zulassung von Tralokinumab umfasst alle Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [13]. Für die vorliegende Nutzenbewertung konkretisiert der G-BA das Anwendungsgebiet im Hinblick auf „*erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, [...] da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.*“ [14]

Es ist dazu anzumerken, dass keine evidenzbasierten, publizierten Kriterien zur Selektion dieser Patienten vorliegen. In der deutschen, der europäischen und der amerikanischen Leitlinie [2, 7, 27, 28] wird der Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis nach einem generalisierten Stufenschema unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Charakteristik, medizinischer

Vorgeschichte, aktuellem Zustand und sonstigen Einflussfaktoren nach Maßgabe des Arztes empfohlen. Dabei nehmen sowohl Ausprägung und Persistenz der Krankheitssymptome als auch die Potenz der, zunächst rein topischen, empfohlenen Therapieoptionen mit jeder weiteren Stufe zu. Die Indikation einer Systemtherapie kann dabei über die im aktualisierten Kapitel der deutschen Leitlinie zur Systemtherapie enthaltene Checkliste [26, 27] erfolgen (siehe vorheriger Abschnitt). Eine generelle Unterteilung dieser Systemtherapie-Patienten wird in den Leitlinien nicht vorgenommen. Es erfolgt also explizit keine Unterscheidung in den systemischen Therapielinien in Bezug auf eine Priorisierung von Behandlungsoptionen. Auch existieren bisher keine validierten Biomarker, Subgruppenmerkmale oder sonstigen messbaren Parameter, die Patienten eindeutig für bzw. gegen eine kontinuierliche Behandlung qualifizieren [29-31].

Somit fällt die Entscheidung für oder gegen eine kontinuierliche systemische Therapie auf Basis der patientenindividuellen Charakteristika, der medizinischen Vorgeschichte, dem aktuellen Zustand und unter Berücksichtigung sonstiger Einflussfaktoren durch die Verordnung einer Therapie rein nach Maßgabe des Arztes. Im Rahmen klinischer Studien können daher keine geeigneten Ein- bzw. Ausschlusskriterien formuliert werden, auch eine *post hoc* vorgenommene Selektion scheint in Ermangelung valider klinischer Kriterien bislang nicht möglich. Aktuell ist jedoch davon auszugehen, dass sich die überwiegende Mehrheit der erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, auf Grund der verfügbaren Arzneimittel auch für eine kontinuierliche systemische Therapie qualifiziert [32, 33]. Daher wird diese Zielpopulation als repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab angesehen.

Intervention

Die Behandlung mit Tralokinumab soll gemäß Fachinformation nach einer Anfangsdosis von 600 mg in einem zweiwöchentlichen Rhythmus mit 300 mg erfolgen (Q2W), die jeweils in Form subkutaner Injektion(en) verabreicht werden. Dabei kann Tralokinumab mit oder ohne TCS sowie TCI angewendet werden, wobei letztere auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt bleiben sollten [13]. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden.

Komparator

Die Einschlusskriterien für Studien bezüglich des Komparators ergeben sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1). Für die vom G-BA bestimmte Vergleichstherapie Dupilumab sind Studien mit der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation, also einer Anfangsdosis von 600 mg und anschließender Verabreichung von 300 mg in einem zweiwöchentlichen Rhythmus als subkutane Injektion, zu berücksichtigen [18].

Endpunkte

Hinweise zur Patientenrelevanz von Endpunkten ergeben sich aus früheren Bewertungsverfahren des G-BA im Kontext der atopischen Dermatitis [34-36] sowie durch in klinischen Studien dieses Anwendungsgebiets etablieren und validierten Endpunkten (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studientyp

RCT im Kontext der atopischen Dermatitis sind methodisch möglich und ethisch vertretbar. Nur dieser Studientyp wird berücksichtigt, da er die höchste Ergebnissicherheit aufweist.

Behandlungsdauer und Auswertungszeitpunkt

Für Patienten mit atopischer Dermatitis ist aus medizinischer Sicht sowohl ein schnelles Ansprechen als auch eine langfristige Kontrolle der Krankheitssymptome relevant. Daher sollten auch beide Aspekte bei der Wahl einer adäquaten Behandlungsdauer berücksichtigt werden. In Übereinstimmung mit der allgemeinen Spruchpraxis des G-BA für chronische Erkrankungen ist daher eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Publikationstyp

Es werden nur Studien mit berichteten Ergebnissen in Form einer Vollpublikation, eines Studienberichts oder einer ausführlichen Darstellung in Studienregistern berücksichtigt. Kongressabstracts oder Poster werden als nicht valide für die Bewertung angesehen.

Selektionskriterien für RCT mit Dupilumab für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die vom G-BA festgelegte Zielpopulation, Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, stellt Dupilumab – ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI – die einzige zVT dar. Studien, die Tralokinumab direkt mit Dupilumab vergleichen, liegen jedoch nicht vor. Aus diesem Grund wurde die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tralokinumab und Dupilumab über einen Brückenkomparator geprüft. Auf Basis der vorliegenden Evidenz für Tralokinumab (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.1) kann dabei nur die Studie ECZTRA 7 für einen möglichen indirekten Vergleich herangezogen werden, da nur diese Studie die geforderte Dauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen erfüllt. Somit kommt als Brückenkomparator ersten Grades Placebo mit paralleler Begleittherapie durch TCS, bei Bedarf TCI sowie Rescue-Therapie, analog zur Studie ECZTRA 7 in Frage.

Im Rahmen der zu Dupilumab erfolgten frühen Nutzenbewertung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [15, 37], wurde bereits eine systematische Literatur-

und Registerrecherche mit Stichtag 1. September 2017 durchgeführt. Die dort enthaltenen, relevanten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.4 gelistet. Im Rahmen dieses Dossiers wurde zusätzlich eine ergänzende, systematische Literatursuche für neue Ergebnisse ab 2017 durchgeführt. Für die Identifikation von möglichen, für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab ergeben sich die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der ergänzenden systematischen Literaturrecherche sowie Registersuche nach Studien mit Dupilumab für indirekte Vergleiche

	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Population¹	1	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	1	Population nicht wie unter E 1 definiert
Intervention	2	Behandlung mit Dupilumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation [18]	2	Intervention nicht wie unter E 2 definiert
Komparator	3	Placebo mit paralleler Begleittherapie durch TCS, bei Bedarf TCI sowie Rescue-Therapie analog zur Studie ECZTRA 7 (siehe 4.3.1.2.1)	3	Komparator nicht wie unter E 3 definiert
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	5	RCT	5	Keine RCT
Behandlungsdauer	6	≥ 24 Wochen	6	< 24 Wochen
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar.	7	Publikationstyp nicht wie unter E 7 definiert

¹ Im ersten Schritt wird zunächst nach Dupilumab-Studien mit einer Patientenpopulation analog zur Zielpopulation von Tralokinumab gesucht. Erst nach Identifikation möglicher Studien für einen indirekten Vergleich wird geprüft, inwieweit diese mit der Studienpopulation der Referenzstudie zu Tralokinumab (ECZTRA 7 – Erwachsene mit schwerer, Ciclosporin-refraktärer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen) vergleichbar sind.

Begründung der gewählten Einschlusskriterien:

Bezüglich der Selektionskriterien 1 sowie 4 – 7 ergeben sich keine Abweichungen gegenüber der bereits begründeten Selektionskriterien für RCT mit Tralokinumab für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Intervention

Die Behandlung mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab soll gemäß Fachinformation nach einer Anfangsdosis von 600 mg in einem zweiwöchentlichem Rhythmus mit 300 mg erfolgen, die jeweils in Form einer subkutanen Injektion verabreicht werden [18].

Komparator

Die Wahl des Brückenkomparsators ergibt sich aus der vorliegenden Evidenz für Tralokinumab. Aus dem Studienpool von Tralokinumab (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.1) kann nur die Studie ECZTRA 7 für einen möglichen indirekten Vergleich herangezogen werden, da nur diese Studie die geforderte Dauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen erfüllt. Somit kommt als Brückenkomparsator ersten Grades Placebo mit paralleler Begleittherapie durch TCS, bei Bedarf TCI sowie Rescue-Therapie, analog zur Studie ECZTRA 7 in Frage. Weitere Details können der Studienbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur bibliografischen Literaturrecherche wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE sowie Cochrane ohne Einschränkungen durch Filter am 25.05.2021 durchsucht. Die Fokussierung auf RCT erfolgte am Ende der jeweiligen Suchstrategie für EMBASE und MEDLINE mittels des von Wong publizierten Filters [38].

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die relevanten Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien

(Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Die systematische Suche zu Tralokinumab in Studienregistern wurde am 25.05.2021 in den Datenbanken von Clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) sowie *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchgeführt, wobei keine Einschränkungen oder Filter verwendet wurden. Da die Suche im ICTRP-Suchportal der WHO zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig war, wurde stattdessen die neue, cloud-basierte Datenbank (<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>) der WHO für die Suche genutzt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 bzw. ausgeschlossene Treffer in Anhang 4-D dargestellt.

Anschließend wurde in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* der *European Medicines Agency* (EMA) sowie Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, ehemals AMIS) nach den in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien gesucht. Als Suchbegriffe wurden die Intervention (Tralokinumab, Adtralza®, LP0162 und CAT-354) sowie die Studienbezeichnungen (ECZTRA 3, ECZTRA 7, LP0162-1339 und LP0162-1346) verwendet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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.

Die Suche nach Tralokinumab auf der Website des G-BA wurde am 25.05.2021 durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden die Intervention (Tralokinumab, Adtralza®, LP0162 und CAT-354) sowie die Studienbezeichnungen (ECZTRA 3, ECZTRA 7, LP0162-1339 und LP0162-1346) verwendet.

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 durch Literatur- und Registersuche ermittelten Treffer wurden auf Basis der in Abschnitt 4.2.1, Tabelle 4-4 festgelegten Kriterien unabhängig voneinander von zwei Personen gesichtet und zunächst basierend auf Titel und Abstract bewertet. Die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen durch den Titel/Abstract kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Abweichende Einschätzungen zwischen den prüfenden Personen wurden diskutiert und konsentiert, wobei jeweils die festgelegten Kriterien die Grundlage zur Entscheidungsfindung darstellten.

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.

Den obenstehenden Vorgaben entsprechend wird das Verzerrungspotential jeweils sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene analysiert, wobei die zu Grunde liegenden Bewertungsbögen in Anhang 4-F gelistet sind. Da die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis von RCT erfolgt, werden auch nur die für diesen Studientyp genannten Verzerrungsaspekte berücksichtigt.

Die Ergebnisse werden jeweils auf Studien- bzw. Endpunktebene an den entsprechenden Stellen tabellarisch nach Vorlage zusammengefasst und mit einer Gesamtwertung „hoch“ oder „niedrig“ versehen, wobei die oben stehende Definition zur Einstufung des Verzerrungspotentials herangezogen wird.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen nach CONSORT auf Basis der jeweiligen Studienberichte und Protokolle und ist in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben 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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Studienpopulationen erfolgt auf Basis der erfassten Patientencharakteristika zu Baseline. Diese umfassen demografische und krankheitsspezifische Informationen sowie die medizinische Vorgeschichte.

Dabei werden, sofern vorhanden, folgende Charakteristika berücksichtigt:

Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Region

Krankheitscharakteristika zu Baseline

- Dauer der atopischen Dermatitis
- *Eczema Area and Severity Index* (EASI)
- Schlimmster Juckreiz (NRS)
- betroffene Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA)
- *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)
- *Investigator's Global Assessment* (IGA)
- *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)
- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)

Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten

- Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises

Vorbehandlung

- Art der Vortherapien

Dabei werden der Mittelwert und die Standardabweichung bzw. die beobachteten absoluten Häufigkeiten und die prozentualen Anteile dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

In Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA (§ 3 Absatz 1 und 2 im 5. Kapitel der Verfo) werden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Tralokinumab dargestellt.

Dabei werden für binäre Endpunkte jeweils Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und p-Wert dargestellt. Bei kontinuierlichen Endpunkten erfolgt die Auswertung mit Hilfe der Mittelwertdifferenz inklusive 95 %-KI und p-Wert sowie einer Angabe der Effektstärke durch Hedges' g mit 95 %-KI.

Die patientenrelevanten Endpunkte umfassen:

Mortalität

- Anzahl der berichteten Todesfälle

Morbidität

- EASI
- SCORAD
- Verbesserung des schlimmsten Juckreizes
- Ekzembedingte Schlafstörungen
- POEM
- Symptomatische Schübe
- Aktueller Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Krankheitsspezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI)
- Generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Mortalität

Es ist unstrittig, dass die Mortalität einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Da es sich bei der atopischen Dermatitis jedoch um keine akut tödlich verlaufende Erkrankung handelt, wird die Mortalität nur ergänzend dargestellt. Die Darstellung der Todesfälle erfolgt daher im Rahmen der unerwünschten Ereignisse.

Morbidität

Eczema Area and Severity Index (EASI)

Der EASI stellt bei der atopischen Dermatitis einen standardisierten, etablierten Score zur Beurteilung der objektiven Krankheitsschwere dar, der eng an den *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) angelehnt ist. Zur Beurteilung fließen dabei die betroffene Hautoberfläche sowie die Intensität der Hautveränderungen, jeweils an Kopf und Hals, Rumpf, oberen Extremitäten und unteren Extremitäten, in einen Gesamtscore ein [19]. Dabei wurde eine gute Korrelation des EASI mit anderen, den Schweregrad bestimmenden, Messinstrumenten festgestellt [39]. Der EASI wird daher von internationalen Initiativen [40] wie auch von relevanten Leitlinien [2, 7] als valides Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrades in klinischen Studien empfohlen und wurde vom G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis akzeptiert [34, 35].

Der EASI ergibt sich aus der Summe der proportionalen Scores für die Anteile der betroffenen Hautoberfläche in den verschiedenen Areale (d.h. 1: <10 % des jeweiligen Areals sind betroffen; 2 = 10 – 29 %; 3 = 30 – 49 %; 4 = 50 – 69 %; 5 = 70 – 89 % und 6 = 90 – 100%) multipliziert mit der Intensität (0 = keine; 1 = leicht; 2 = mäßig und 3 = stark) der Anzeichen für Erythem, Ödem/Papelbildung, Abschürfungen und Lichenifikation sowie einem fixen Korrekturfaktor für jede betroffene Region [19]. Maximal ergibt sich dabei ein Wert von 72 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht. Es liegt keine einheitliche Definition von Schwellenwerten zur Abgrenzung der Schweregrade für den EASI vor, allerdings werden in der Literatur Werte oberhalb von 6 – 7 Punkten als mittelschwere und oberhalb von 20 – 23 Punkten als schwere atopische Dermatitis bezeichnet [23, 24]. Zudem wurde ein minimaler klinisch relevanter Unterschied (MCID) des EASI-Scores von 6,6 Punkten beschrieben [41]. Im Rahmen klinischer Studien wird der EASI-Score oft in Kombination mit patientenindividuellem Ansprechen operationalisiert und als binärer Endpunkt ausgewertet. Dabei kommen meist EASI50, EASI75 und/oder EASI90 zum Einsatz, die eine Verbesserung des EASI-Scores um 50 %, 75 % oder 90 % im Vergleich zu Baseline anzeigen. Die Operationalisierung mittels EASI75 und EASI90 wurde vom G-BA bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis als patientenrelevant eingestuft [34, 35].

Der Endpunkt „EASI“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75
- Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90
- Veränderung des EASI-Wertes im Vergleich zu Baseline

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

Der SCORAD ist ein weiteres etabliertes und validiertes Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrades der atopischen Dermatitis [20]. Der SCORAD besteht dabei aus den vom Arzt beurteilten Komponenten zur betroffenen Hautoberfläche und Intensität sowie der patientenberichteten Symptomatik zu Juckreiz und Schlaflosigkeit. Der SCORAD wird von nationalen und internationalen Leitlinien [2, 7] als valides Mittel zur Objektivierung des Schweregrades der atopischen Dermatitis betrachtet und vom G-BA akzeptiert [34, 35].

In den SCORAD fließen zwei durch den Arzt beurteilte Komponenten ein: die betroffene Hautoberfläche (Komponente A), deren Fläche in der Regel durch Anwendung der Neunerregel bestimmt wird. Durch diese wird die Körperoberfläche in verschiedenen Regionen unterteilt, die jeweils 9 % (z. B. Kopf und Nacken) oder 18 % (z. B. Rücken) der Gesamtfläche ausmachen. In Komponente B des SCORAD wird die Intensität (0 = keine; 1 = leicht; 2 = mäßig und 3 = stark) der Hautveränderungen für sechs Symptome (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Lichenifikation, Exkorationen und Trockenheit) erfasst. Zusätzlich werden in einer dritten Komponente (C) die patientenberichteten Symptome zu Schlaflosigkeit und Juckreiz im Durchschnitt der letzten drei Tage/Nächte jeweils mittels visueller Analogskala (VAS) (0 = keine Symptome bis 10 = schwerste Symptome) erfasst und in den Gesamt-Score einbezogen.

Der Gesamtscore wird mit der Formel $SCORAD = \frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C$ aus den genannten Komponenten errechnet. Maximal ergibt sich dabei ein Wert von 103 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht [20]. In der Regel werden Werte ab 25 – 29 Punkten als mittelschwere und ab 49 – 50 Punkten als schwere atopische Dermatitis gewertet [2, 22, 23]. Zudem wurde eine MCID von 8,7 Punkten für den SCORAD beschrieben [41]. Im Rahmen klinischer Studien wird auch der SCORAD oft in Kombination mit patientenindividuellem Ansprechen operationalisiert und als binärer Endpunkt ausgewertet. Dabei kommen SCORAD50, SCORAD75 und SCORAD90 zum Einsatz, die eine Verbesserung des SCORAD um 50 %, 75 % oder 90 % im Vergleich zu Baseline anzeigen. Die Operationalisierung mittels SCORAD75 und SCORAD90 wurde vom G-BA bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis als patientenrelevant eingestuft [34, 35].

Der Endpunkt „SCORAD“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75

- Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90
- Veränderung des SCORAD-Wertes im Vergleich zu Baseline

Juckreiz

Juckreiz gilt als eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis und wird von Patienten oft als quälend oder fast unerträglich beschrieben [7, 8]. Fast ein Viertel der Teilnehmer der *Atopic-Health*-Querschnittsstudie in Deutschland gibt an, „oft“ oder „jede Nacht“ auf Grund des Juckreizes an Schlafstörungen zu leiden, fast ein Drittel berichtet von „oft“ oder „immer“ blutig gekratzter Haut [42]. Dadurch hat der Juckreiz sehr starke Auswirkungen auf Patienten mit atopischer Dermatitis. Eine Verringerung des Juckreizes wird auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen [34, 35].

Numerische Rating-Skalen (NRS) sind eindimensionale Skalen, auf denen die Intensität eines Faktors vom Patienten eingeschätzt werden kann. Ursprünglich wurden NRS vor allem zur Erhebung von (chronischen) Schmerzen etabliert [43]. Später wurden NRS unter anderem zur Bestimmung der Intensität des Juckreizes [44] bei (chronischem) Juckreiz [45], Psoriasis [46] und atopischer Dermatitis [47, 48] adaptiert und validiert. Die vom Patienten ausgefüllte *Worst-Daily-Pruritus*-NRS reicht von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) und wird täglich mittels eDiary erfasst. Als MCID wurde eine Verbesserung des schlimmsten Juckreizes im Bereich von $\geq 2 - 4$ Punkten bestimmt [48]. In einer bereits erfolgten Nutzenbewertung wurde seitens des G-BA eine Verbesserung von ≥ 4 Punkten in die Bewertung eingeschlossen [34, 35], wobei die Ergebnisse dort mit einer Verbesserung von ≥ 3 Punkten vergleichbar waren [49]. Das IQWiG gibt in der aktuellen Version 6.0 des Methodenpapiers an, dass ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen muss, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet [50]. Die Anwendung dieser sehr konservativen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ergäbe 1,65 Punkte. Somit ist sowohl eine Veränderung der Juckreiz-Symptomatik um ≥ 3 als auch um ≥ 4 Punkte als patientenrelevant zu werten.

Der Endpunkt „Juckreiz“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline

Schlafstörungen

Schlafstörungen und Schlaflosigkeit, die oft auf Grund des Juckreizes auftreten, sind häufige Symptome der atopischen Dermatitis und haben daher großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patienten [42, 51-54]. Daher sind

Verbesserungen des Endpunkts „Schlafstörungen“ in Übereinstimmung mit einer früheren Entscheidung des G-BA als patientenrelevant anzusehen [34, 35].

In einer früheren Nutzenbewertung wurde die Auswertung des Endpunkts „Schlaflosigkeit“ über das Item der visuellen Analogskala (VAS) des bereits beschriebenen SCORAD als valide erachtet [34, 35]. Dabei wird vom Patienten eine Einschätzung der Schlafstörungen („*Sleep Loss*“) im Durchschnitt der vergangenen drei Nächte von 0 (keine Schlaflosigkeit) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit) vorgenommen.

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Schlafstörungen“ zusätzlich über eine eigene NRS erfasst. In dieser *Eczema-related-Sleep-NRS* erfasst der Patient täglich, inwieweit sein Schlaf in der letzten Nacht von seiner atopischen Dermatitis gestört wurde. Die NRS reicht dabei von 0 (nicht beeinflusst) bis 10 (vollständig beeinflusst). Wie bereits für den Endpunkt „Juckreiz“ beschrieben, sind NRS grundsätzlich geeignet patientenindividuelle Einschätzungen zu erfassen. Da die *Eczema-related-Sleep-NRS* zudem täglich vom Patienten erfasst wird, ist im Vergleich zur SCORAD-VAS, die nur bei Visiten erfasst wird, sogar von einer höheren Aussagekraft auszugehen. Demnach sind beide Operationalisierungen des Endpunkts „Schlafstörungen“ als patientenrelevant anzusehen.

Der Endpunkt „Schlafstörungen“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Veränderung des *Eczema-related-Sleep-NRS*-Wertes im Vergleich zu Baseline
- Veränderung der SCORAD-VAS über Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

Der POEM stellt einen anerkannten, validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis dar [55]. Dabei wird die Häufigkeit des Auftretens von spezifischen Symptomen in der vergangenen Woche erfasst. Der POEM wurde inzwischen in zahlreichen Arbeiten validiert [41, 51, 55-57] und ist als verlässliches Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptome in den relevanten Leitlinien gelistet [2, 7, 58]. Zudem wurde er in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert [34, 35].

Im Fragebogen des POEM wird die Häufigkeit des Auftretens der sieben Symptome Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut und trockene/raue Haut im Verlauf der letzten sieben Tage (kein Tag, 1 – 2 Tage, 3 – 4 Tage, 5 – 6 Tage, jeder Tag) erfasst und kombiniert. Es ergibt sich ein Maximalwert von 28 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine höhere Beeinträchtigung des Patienten und damit eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht [55]. Dabei werden Werte zwischen 8 – 16 Punkten als mittelschwere und Werte > 16 Punkten als schwere atopische Dermatitis eingestuft [59, 60]. In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die mittlere Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt [34, 35]. Gleichzeitig wurden die dort vom Hersteller ausgewählten Responsekriterien (Verbesserung des POEM um ≥ 4 bzw. ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline) bei einer MCID von 3,4 Punkten auf Grundlage der Publikation von Schram et al. [41] als nicht

valide erachtet, da die Autoren dieser Publikation selbst nur von einer ersten Annäherung sprechen und die herangezogenen MCIDs in der vorgelegten Studie nicht präspezifiziert waren [49]. Inzwischen liegen jedoch weitere Publikationen mit Bestimmung einer MCID vor. So wurde die Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte bei Kindern mit einem höchstwahrscheinlich („*very likely*“) klinisch relevanten Effekt korreliert [61] und die MCID in einer anderen Studie bei jungen Kindern mit etwa 3 („*around 3*“) beschrieben [62]. Eine weitere Studie an erwachsenen, asiatischen Patienten bestimmt zudem eine MCID von 3,64 Punkten [63]. Unter Berücksichtigung der neuen Evidenz ist daher aus Sicht von LEO Pharma die, in beiden im Dossier dargestellten Studien präspezifizierte Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline als patientenrelevante, klinisch bedeutsame Verbesserung zu werten.

Der Endpunkt „POEM“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline

EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-5L ist eine Weiterentwicklung des bereits seit über 30 Jahren verwendeten, etablierten und validierten Gesundheitsfragebogens EQ-5D(-3L) [64]. Der vom Patienten auszufüllende Fragebogen erfasst den aktuellen Gesundheitszustand in einem deskriptiven Teil sowie einer visuellen Analogskala (VAS). Dabei werden die fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden sowie Angst / Niedergeschlagenheit auf einer Skala von 1 – 5 Punkten bewertet.

Da es sich beim deskriptiven Teil um einen aggregierten Nutzwert handelt und dieser im Anschluss mit einem Standardisierungsset aus Werten der Gesamtbevölkerung verrechnet wird, ist dieser gemäß früheren Entscheidungen des G-BA nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Daher sollte zur Nutzenbewertung ausschließlich die VAS des EQ-5D genutzt werden. Anhand dieser bewerten die Patienten ihren allgemeinen, aktuellen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand). Die EQ-5D-VAS wurde vom G-BA in früheren Beschlüssen akzeptiert [34, 35]. Für Patienten mit atopischer Dermatitis wurde bisher keine MCID für die EQ-5D-VAS validiert, weshalb keine Responder-Analysen durchgeführt werden.

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Veränderung des EQ-5D-VAS-Wertes im Vergleich zu Baseline

Symptomatische Schübe

Atopische Dermatitis wird durch einen fluktuierenden Verlauf gekennzeichnet, bei dem sich Phasen mit schwächer ausgeprägten Symptomen mit Phasen akuter Verschlechterung, einem Schub, abwechseln [2, 7]. Schübe haben dabei deutliche Auswirkungen auf Aktivitäten des

täglichen Lebens, Arbeit/Schule, Produktivität oder soziale Aktivitäten [65]. Im Rahmen der im Dossier vorgelegten Studien ist ein Schub als akute, klinische Verschlechterung der Symptome der atopischen Dermatitis mit Bedarf einer therapeutischen Intervention definiert und stimmt so mit der Definition der „*European Task Force on Atopic Dermatitis*“ überein [22]. Daher ist das Auftreten, respektive die Vermeidung von symptomatischen Schüben als patientenrelevant anzusehen.

Der Endpunkt „Symptomatische Schübe“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anzahl symptomatischer Schübe

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Mehrheit der von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betroffenen Patienten berichtet von einer unzureichenden Krankheitskontrolle und leidet, neben den offensichtlichen dermatologischen Manifestationen, an weiteren die Lebensqualität oft erheblich einschränkenden Auswirkungen [7, 53, 66-68]. Da aktuell keine Therapie mit kurativem Anspruch zur Verfügung steht, erfolgt die Behandlung symptomatisch. Die Therapie zielt somit auch auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, welche grundsätzlich einen patientenrelevanten Aspekt im Rahmen der Nutzenbewertung darstellt.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [69]. Der DLQI ist eines der am häufigsten in dermatologischen klinischen Studien eingesetzten Instrumente [25, 70] und in zahlreichen Studien validiert [71-73]. Daher wird er von nationalen und internationalen Leitlinien [7, 58] als valides Mittel zur Bestimmung der Lebensqualität empfohlen und im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA anerkannt. Dabei wurde insbesondere das Erreichen eines DLQI-Wertes von 0 oder 1 (DLQI 0/1) vom G-BA als patientenrelevant angesehen [34, 35].

Im DLQI werden sechs Domänen (Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen sowie Behandlungen) mit zehn Fragen erfasst, wobei je vier Antwortkategorien (sehr = 3 Punkte; ziemlich = 2 Punkte; ein bisschen = 1 Punkt, überhaupt nicht = 0 Punkte oder „Frage betrifft mich nicht“ = 0 Punkte) bzw. zwei Antwortkategorien (Frage 7: Ja = 3 Punkte; Nein = 0 Punkte) möglich sind [69]. Somit ergibt sich ein Maximalwert von 30 Punkten, wobei eine niedrige Punktzahl mit einer besseren Lebensqualität korreliert. Es liegen verschiedene Studien vor, die eine Einteilung des Schweregrades der atopischen Dermatitis mittels DLQI vornehmen. Dabei werden Werte von 6 – 10 Punkten mit mittelschwerer und > 10 Punkten mit schwerer atopischer Dermatitis assoziiert [56, 60]. Die MCID des DLQI ist in mehreren Studien und für verschiedene Krankheitsbilder bestimmt worden, wobei aus praktischen Gründen eine MCID von 4 Punkten für die meisten Erkrankungen empfohlen wird [71, 74]. Vom G-BA wurde die

Operationalisierung als DLQI 0/1, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität, als patientenrelevant angesehen [34, 35].

Der Endpunkt „DLQI“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1
- Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline

Short-Form 36 Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein etablierter, generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der auch im Bereich chronischer Hauterkrankungen Anwendung findet [72, 75-77] und in anderen Indikationen vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung als valides Instrument zur Erhebung der Lebensqualität anerkannt wurde [78, 79].

Der SF-36 umfasst 36 Fragen aus acht Dimensionen (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, mentale Gesundheit, eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit) mit drei bis sechs unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten. Je vier dieser Dimensionen werden zu einem Summenscore für die körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) und die psychischen Komponenten (*Mental Component Summary*, MCS) zusammengezogen. Für Patienten mit atopischer Dermatitis wurde bisher keine MCID für den SF-36-Fragebogen validiert.

Der Endpunkt „SF-36“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Veränderung der SF-36-MCS im Vergleich zu Baseline
- Veränderung der SF-36-PCS im Vergleich zu Baseline

Sicherheit

Das Erfassen von unerwünschten Ereignissen (UE) und des Sicherheitsprofils der Studienmedikation ist ein wesentlicher Bestandteil klinischer Studien und durch verbindliche internationale Standards geregelt [80]. Dabei werden alle UE vom Zeitpunkt der Einwilligung bis zum definierten Ende der Studie erfasst. Diese UE müssen nicht zwingend in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ziel ist das komplette Sicherheitsprofil eines neuen Arzneimittels zu erfassen. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen stellt gemäß AM-NutzenV einen patientenrelevanten Aspekt dar, weshalb verschiedene Operationalisierungen, insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE sowie UE, die zu Therapieabbrüchen führen, als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Definition eines UE, in den innerhalb dieses Dokuments dargestellten Studien, umfasst jedes unerwünschte Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Studienteilnehmer,

unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher umfassen UE jegliche ungünstige oder ungewollte Zeichen (inklusive abnormaler Laborparameter), Symptome oder auftretende Erkrankungen im Studienzeitraum. Die gesammelten Daten werden gemäß internationaler Standards erhoben und anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) dokumentiert.

Dabei werden UE und SUE, die mit einer gewissen Häufigkeit auftreten, im Dossier nach Organklassensystem (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT) aufgeschlüsselt. Weiterhin werden verschiedene, *a priori* definierte, UE von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*, AESI) gesondert dargestellt. In den dargestellten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 waren dies jeweils „Konjunktivitis“, „Keratokonjunktivitis“, „Keratitis“, „Eczema herpeticum“, „maligne Erkrankungen“ sowie „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“.

Der Endpunkt „Sicherheit“ wird im vorliegenden Dossier folgendermaßen dargestellt:

- Gesamtrate der UE
- UE nach SOC und PT
- Gesamtrate der SUE
- SUE nach SOC und PT
- AESI:
 - Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis
 - Eczema herpeticum
 - Maligne Erkrankungen
 - Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern
- Studienabbruch auf Grund von UE
- Studienabbruch auf Grund von UE nach SOC und PT

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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^{8, 6} 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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 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.

Im weiteren Verlauf des Dossiers wird die Evidenz für Tralokinumab aus den beiden randomisierten, kontrollierten Studien „ECZema TRAlokinumab trial no. 3“ (ECZTRA 3) und ECZTRA 7 dargestellt.

Die Studienpopulation von ECZTRA 3 umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [81]. Die Studie ECZTRA 3 umfasst damit die gesamte, in der Zulassung enthaltene Population von Tralokinumab. Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die Population laut Zulassung und die vom G-BA festgelegte Zielpopulation („... für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen...“ als identisch anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.1). Somit bildet die Studienpopulation von ECZTRA 3 die Zielpopulation der Fragestellung dieses Dossiers ab. Innerhalb der Studie wurde die Behandlung mit Tralokinumab gegen Placebo verglichen, wobei zusätzlich in beiden Armen eine Begleittherapie mit TCS (und bei Bedarf TCI) erfolgte. Einschlusskriterien der Studie waren unter anderem ein IGA ≥ 3 Punkte, EASI ≥ 16 Punkte und $\geq 10\%$ betroffene Körperoberfläche. Nach 16 Wochen Behandlung erfolgte eine Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen, weshalb ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Placebo-Arm mehr möglich ist (Details siehe 4.3.1.2.1, insbesondere Seite 92).

Die Studienpopulation von ECZTRA 7 umfasst Erwachsene mit schwerer, Ciclosporin-refraktärer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [82]. Dabei wurde die Behandlung mit Tralokinumab gegen Placebo verglichen, wobei zusätzlich in beiden Armen eine Begleittherapie mit TCS (und bei Bedarf TCI) erfolgte. Einschlusskriterien der Studie waren unter anderem ein IGA ≥ 3 Punkte, EASI ≥ 20 Punkte, $\geq 10\%$ betroffene Körperoberfläche sowie eine Kontraindikation von Ciclosporin oder ein inadäquates Ansprechen auf eine vorherige Ciclosporin-Therapie. Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll und zusätzlich ein inadäquates Ansprechen auf Ciclosporin bzw. dessen Kontraindikation dokumentiert ist, ist die Studienpopulation und die vom G-BA festgelegten Zielpopulation („... für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen...“) als identisch anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.1). Somit bildet die Studienpopulation von ECZTRA 7 die Zielpopulation der Fragestellung dieses Dossiers ab. Die Behandlungsphase der Studie dauerte 26 Wochen, wobei alle Endpunkte auch zu Woche 16 erhoben wurden.

Für beide Studien liegt nur ein gemeinsamer Vergleichszeitpunkt nach 16 Wochen Behandlung vor, der im Rahmen der Nutzenbewertung als zu kurz angesehen werden muss. Zudem unterscheiden sich die Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese.

Aus diesen Gründen sind die Studien nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet.

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.

Besondere Anforderungen der Nutzenbewertung an die statistischen Auswertungen

Die präspezifizierten statistischen Auswertungen der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 beruhen auf einem Rahmenwerk aus drei Estimanden (*composite, hypothetical, treatment policy*) mit jeweils verschiedenen geplanten Auswertungen und Sensitivitätsanalysen (Details siehe Anhang 4-E).

Diese Estimanden unterscheiden sich hauptsächlich darin, in welcher Form folgende zwei Aspekte berücksichtigt werden:

- Daten von Patienten nach Erhalt von Rescue-Therapie
- Daten von Patienten, die vor Woche 16 (bzw. Woche 26 für ECZTRA 7) die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt, aber dennoch an den späteren Visiten teilgenommen haben, und für die zu Woche 16/26 dementsprechend beobachtete Werte vorhanden sind

Zur Berücksichtigung der während des Studienzeitraums von ECZTRA 7 auftretenden *Coronavirus-Disease-2019*(COVID-19)-Pandemie wurde zudem eine modifizierte Version des *composite*-Estimanden („*COVID-19 modified composite*“) mittels Amendment 3 vom 15. Juni 2020 ins Protokoll dieser Studie aufgenommen. Prüfarzte wurden darin angehalten, das permanente Absetzen der Studienmedikation, eine längere Unterbrechung der Studienmedikation sowie die Verwendung von Rescue-Therapie durch Nicht-Verfügbarkeit der Studienmedikation, jeweils auf Grund von COVID-19, nach standardisierter Methodik zu erfassen und auszuweisen. So wurde die Möglichkeit geschaffen, diese spezifischen fehlenden Werte im „*COVID-19 modified composite*“-Estimanden geeignet zu ersetzen, da äußere Einflüsse, und nicht fehlende Wirksamkeit oder Nebenwirkungen, zum Fehlen dieser Werte führen könnten. Im Verlauf wurde die Studie ECZTRA 7 nur von 2 Patienten im

Tralokinumab + TCS-Arm (1,4 %) und 3 Patienten im Kontrollarm (2,2 %) auf Grund von COVID-19 abgebrochen. Zudem lässt sich festhalten, dass alle vier Estimanden in ECZTRA 7 vergleichbare Ergebnisse liefern und die COVID-19-Pandemie die Auswertungen daher nicht wesentlich beeinflusst.

Wie später in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben liegt keine direkte Evidenz gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dupilumab) vor. Dennoch wird die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns vom G-BA bestimmten zVT [15-17] – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Dabei kann die Vergleichstherapie in den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 als adäquate Umsetzung eines solchen patientenindividuell optimierten Therapieregimes aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie angesehen werden. Daher wird, analog zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [15], eine Strategie zur Auswertung gewählt, die diese patientenindividuellen Anpassungen berücksichtigt.

Für die Auswertungen ist eine Rescue-Therapie demzufolge explizit als Teil dieser patientenindividuellen Therapie zu werten, weshalb Analysen im Dossier Daten von Patienten während (und nach) Erhalt von Rescue-Therapie wie beobachtet beinhalten müssen. Weiterhin wurden Patienten beider Studien, welche die Studienmedikation vor Woche 16 (bzw. 26) permanent abgesetzt hatten, dazu angehalten, dennoch zu den geplanten Visiten zu erscheinen. Da dieser Bitte in vielen Fällen entsprochen wurde (Tabelle 4-18, Seite 88) gebietet eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auch die Berücksichtigung dieser Daten wie beobachtet.

Auswertung binärer Endpunkte

Für die Analyse binärer Endpunkte im Rahmen dieses Dossier wird der präspezifizierte „*treatment policy*“-Estimand herangezogen. In diesem werden alle Werte wie beobachtet in den Analysen verwendet, somit wird der Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen ohne Berücksichtigung von Rescue-Therapie und Absetzen der Studienmedikation untersucht. Weiterhin werden fehlende Werte konservativ als Non-Responder imputiert.

Analog zum Studienprotokoll [82] werden für die Studie ECZTRA 7 Werte, die von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie („*Subject-onset of the COVID-19 pandemic*“) erhoben wurden, aus der Analyse ausgenommen, als „*fehlend*“ markiert und entsprechend ersetzt. Dies betrifft wenige Patienten, die die Studienmedikation auf Grund der COVID-19-Pandemie dauerhaft abgesetzt haben oder länger unterbrechen mussten (Tabelle 4-6). Nach Studienprotokoll hätte auch die Nutzung von Rescue-Therapie wegen der Nicht-Verfügbarkeit von Studienmedikation zu diesen Gründen gezählt, dieses Szenario ist jedoch nicht eingetreten. Auf Grund der geringen Anzahl betroffener Patienten sowie der begründeten *Missing-at-Random*-Annahme ist kein Einfluss dieser Events auf die Aussagen zur Wirksamkeit von Tralokinumab zu erwarten.

Tabelle 4-6: Übersicht der Patienten mit persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie, Studie ECZTRA 7

ECZTRA 7	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue N = 140 n (%)	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue N = 137 n (%)
Vor Woche 16, auf Grund der COVID-19-Pandemie:		
Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation	1 (0,7)	0 (0)
Längere Unterbrechung der Studienmedikation ¹	0 (0)	1 (0,7)
Vor Woche 26, auf Grund der COVID-19-Pandemie:		
Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation	3 (2,1)	2 (1,5)
Längere Unterbrechung der Studienmedikation ¹	0 (0)	2 (1,5)
¹ Eine längere Unterbrechung der Studienmedikation war definiert [82] als entweder: • Drei verpasste, aufeinanderfolgende Dosen der Studienmedikation, wobei mindestens eine der Dosen auf Grund der COVID-19-Pandemie verpasst wurde • Zwei verpasste, aufeinanderfolgende Dosen der Studienmedikation, wobei mindestens eine der Dosen auf Grund der COVID-19-Pandemie verpasst wurde und eine dritte, gegenüber dem geplanten Verabreichungszeitpunkt um mindestens sieben Tage verzögerte Dosis • Verpasste Gaben der Studienmedikation zu Woche 22 und 24 sowie der Visite zu Woche 26 – mindestens eines davon auf Grund der COVID-19-Pandemie • Verpasste Gaben der Studienmedikation zu Woche 22 und 24 – mindestens eine davon auf Grund der COVID-19-Pandemie – sowie eine um mindestens sieben Tage verzögerte Visite zu Woche 26		

Diese Auswertung mittels „*treatment policy*“-Estimand und die verwendeten, präspezifizierten Responder-Kriterien und MCIDs der jeweiligen Endpunkte sind als hinreichend valide anzusehen, so dass für binäre Endpunkte auf die Durchführung von zusätzlichen Sensitivitätsanalysen verzichtet wird.

Auswertung stetiger Endpunkte

Auch für stetige Endpunkte ist im Studienprotokoll ein Rahmenwerk der bereits genannten Estimanden und verschiedener Analysen präspezifiziert. Auch hier müssen für das vorliegende Dossier zwingend Daten unabhängig von Rescue-Therapie und nach permanentem Absetzen der Studienmedikation berücksichtigt werden, wobei zusätzlich patientenindividuelle Schwankungen zwischen den verschiedenen Erhebungszeitpunkten berücksichtigt werden sollten. Letzteres bedeutet, dass die Analyse bestenfalls mittels *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM) erfolgen sollte. Es liegt jedoch keine präspezifizierte, für dieses Dossier adäquate Analyse vor, weshalb die Analyse stetiger Endpunkte mit einer *post hoc* definierten Auswertung vorgenommen wird. Dabei erfolgt die Auswertung mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix unter Einbeziehung aller erhobenen Werte, also unabhängig von der Verwendung von Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation. Das Modell berücksichtigt die Effekte von geografischer Region (ECZTRA 3) bzw. vorheriger

Behandlung mit Ciclosporin (ECZTRA 7) sowie für beide Studien IGA zu Baseline, Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, Studienarm und Auswertungszeitpunkt.

Für die Studie ECZTRA 7 werden – analog zur Auswertung binärer Endpunkte – Werte, die von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie („*Subject-onset of the COVID-19 pandemic*“) erhoben werden aus der Analyse ausgenommen und als „fehlend“ markiert.

Sensitivitätsanalyse für stetige Endpunkte

Zur Validierung dieser *post hoc*-Analysemethode wird die präspezifizierte primäre Analyse des „*treatment policy*“-Estimanden für kontinuierliche, sekundäre Endpunkte im Dossier dargestellt. Diese berücksichtigt alle Daten nach Rescue-Therapie bzw. nach permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobenen Werte. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Die Auswertung erfolgt durch ein ANCOVA-Modell unter Berücksichtigung von geografischer Region (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Behandlung mit Ciclosporin (ECZTRA 7) und für beide Studien IGA zu Baseline, Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts und Studienarm. Im Rahmen des ANCOVA-Modells wurden für die Studie ECZTRA 7 auch Werte, die von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie („*Subject-onset of the COVID-19 pandemic*“) erhoben wurden in die Analyse eingeschlossen.

Mit der Wahl dieser Analysemethoden für binäre und stetige Endpunkte wird den Anforderungen zur adäquaten Auswertung einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen des AMNOG sowie der Umsetzung des ITT-Prinzips Rechnung getragen, wobei gleichzeitig die präspezifizierten Vorgaben der Studienprotokolle bestmöglich eingehalten werden.

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 4.3.1.3.11).

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von Effektmodifikatoren und sind daher in der Auswertung von Studien zur Bewertung eines Arzneimittels unerlässlich. Die Auswertung erfolgt mittels Interaktionstest, wobei die Ergebnisse bei signifikanten Effekten ($p < 0,05$) entsprechend in Abschnitt 4.3.1.3.11 dargestellt werden. Bei fehlender Signifikanz erfolgt keine nach Subgruppen getrennte Darstellung, daher werden die Ergebnisse in einem separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) dargestellt. Sofern für Endpunkte sowohl binäre Operationalisierungen als auch die kontinuierliche Veränderung des Wertes im Vergleich zu Baseline im vorliegenden Dossier dargestellt werden, erfolgt die Analyse der Subgruppeninteraktionen nur auf Basis der binären Operationalisierung. Die Daten zur kontinuierlichen Operationalisierung können bei Bedarf ebenfalls im separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) gefunden werden.

Subgruppenanalysen der Studie ECZTRA 3

Innerhalb des Studienprotokolls der im Dossier dargestellten Studie ECZTRA 3 waren die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] und geografische Region [Nordamerika/Europa] zur Subgruppenanalyse der primären Endpunkte „IGA 0/1“ und „EASI75“ zu Woche 16 präspezifiziert. Eine weitere Aufteilung der geografischen Region ist bei dieser großen, multizentrischen, internationalen Studie auf Grund des hohen Anteils an kleinen Ländern oder Zentren nicht sinnvoll und wird daher nicht durchgeführt. In Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung und Modulvorlage werden zusätzlich Subgruppenanalysen für Geschlecht [männlich/weiblich] und Alter [$< 65/\geq 65$ Jahre] *post hoc* analysiert und dargestellt. Der

Trennpunkt der Subgruppenanalyse „Alter“ wird dabei konsistent mit dem präspezifizierten Wert der im folgenden genannten Studie ECZTRA 7 gewählt.

Subgruppenanalysen der Studie ECZTRA 7

Für die zweite im Dossier dargestellte Studie ECZTRA 7 waren der Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4], die geografische Region [Deutschland/Europa], Geschlecht [männlich/weiblich], Alter [$< 65/\geq 65$ Jahre] und vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] zur Subgruppenanalyse des primären Endpunkts „EASI75“ sowie des sekundären Endpunkts „Verbesserung des schlimmsten täglichen Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline“ jeweils zu Woche 16 und 26 präspezifiziert. Da die Studie nur in Europa durchgeführt wurde ist eine weitere Aufteilung der geografischen Region auch hier nicht sinnvoll.

Methodik der Subgruppenanalysen für ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Die Analyse der Subgruppen erfolgt analog zur unter 4.2.5.4 beschriebenen Methodik. Allerdings musste für Subgruppenanalysen stetiger Endpunkte das verwendete MMRM angepasst werden, da das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix auf Grund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen keine Ergebnisse liefert. Daher kommt anstatt eines MMRM mit Kovarianzmatrix in den Subgruppenanalysen generell ein vereinfachtes MMRM mit *Compound Symmetry* zum Einsatz. Es konnte für die Auswertung der Gesamtpopulationen verschiedener Studien und Endpunkte gezeigt werden, dass beide Modelle sehr ähnliche Ergebnisse liefern, weshalb dieses Vorgehen adäquat erscheint [83]. Neben den Effektschätzern für RR, OR, und RD wird zusätzlich der p-Wert der Interaktion zwischen den jeweiligen Subgruppen ermittelt.

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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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^{14, 15, 16}

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.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Für die vom G-BA festgelegte Zielpopulation, Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, stellt Dupilumab die einzige zVT dar. Studien, die Tralokinumab direkt mit Dupilumab vergleichen, liegen jedoch nicht vor. Aus diesem Grund wurde die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tralokinumab und Dupilumab über einen Brückenkomparator geprüft.

Aus dem Studienpool von Tralokinumab (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) kann nur die Studie ECZTRA 7 für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, da einzig diese Studie die geforderte Dauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen erfüllt. In den weiteren vergleichenden ECZTRA-Studien werden Patienten nach 16 Wochen basierend auf ihrem Ansprechen re-randomisiert, so dass ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Kontrollarm mehr möglich ist (siehe 4.3.1.2.1, insb. Seite 92).

Für einen möglichen indirekten Vergleich mit Dupilumab kommt daher als Brückenkomparator ersten Grades, analog zur Studie ECZTRA 7, Placebo in Kombination mit TCS in Frage. Im Kontext der systematischen Recherche konnte – auf Basis der definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) – eine, bereits aus der Nutzenbewertung von Dupilumab [15, 37] bekannte, potentielle Vergleichsstudie identifiziert werden (CHRONOS). Details zur Literaturrecherche, den identifizierten Studien und der Vergleichbarkeit finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.

Die genauere Prüfung der identifizierten Studien ergab jedoch deutliche, methodische Unterschiede, weshalb die geforderte „hinreichende Ähnlichkeit“ nicht gegeben und ein indirekter Vergleich daher mit einem hohen Maß an Unsicherheit und potentieller Verzerrung verbunden wäre (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Somit sind in Anbetracht der verfügbaren Studien derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab auf Basis eines indirekten Vergleiches möglich.

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 4-7: 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
D2213C00001	Ja ¹	Nein ²	Abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Tralokinumab 45 mg Tralokinumab 150 mg Tralokinumab 300 mg ³
ECZTRA 1 LP0162-1325	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und dann 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 2 LP0162-1326	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und dann 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 3 LP0162-1339	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu	Placebo + TCS/TCI

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Woche 16 und dann 16 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Tralokinumab 300 mg + TCS/TCI Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 4 LP0162-1342	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Einarmig: Tralokinumab 300 mg Q2W + CYP-Inhibitor
ECZTRA 5 LP0162-1341	Ja ¹	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Placebo + Impfstoffe Tralokinumab 300 mg Q2W + Impfstoffe
ECZTRA 6 LP0162-1334	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 150 mg Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 7 LP0162-1346	Nein	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Placebo + TCS/TCI Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS/TCI
ECZTRA 8 LP0162-1343	Nein	Ja	Laufend	16 Wochen Initialbehandlung 4 Wochen Follow-Up	Placebo + TCS Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS
ECZTEND LP0162-1337	Nein	Ja	Laufend	Langzeitstudie, Behandlung bis zu 2,5 Jahren	Einarmig: Tralokinumab 300 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
¹ Als unterstützende Evidenz im Rahmen der Zulassung verwendet ² Studie D2213C00001 wurde von 2015 bis Februar 2016 vom MedImmune LLC, einer Tochterfirma von AstraZeneca, durchgeführt. Die Lizenzierung von Tralokinumab im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis durch AstraZeneca an LEO Pharma erfolgte im Juli 2016. ³ Ohne Anfangsdosis zu Beginn der Behandlung					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum Stand 22.06.2021 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D2213C00001	A2: Intervention nicht gemäß Fachinformation angewendet – fehlende Anfangsdosis
ECZTRA 1	A3: Falscher Komparator – Placebo
ECZTRA 2	A3: Falscher Komparator – Placebo
ECZTRA 3	A3: Falscher Komparator – Placebo + TCS-Begleittherapie
ECZTRA 4	A5: Keine RCT
ECZTRA 5	A3: Falscher Komparator – Placebo
ECZTRA 6	A1: Falsche Studienpopulation – Jugendliche
ECZTRA 7	A3: Falscher Komparator – Placebo + TCS-Begleittherapie
ECZTRA 8	A3: Falscher Komparator – Placebo + TCS-Begleittherapie
ECZTEND	A5: Keine RCT

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 4.2.1 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.

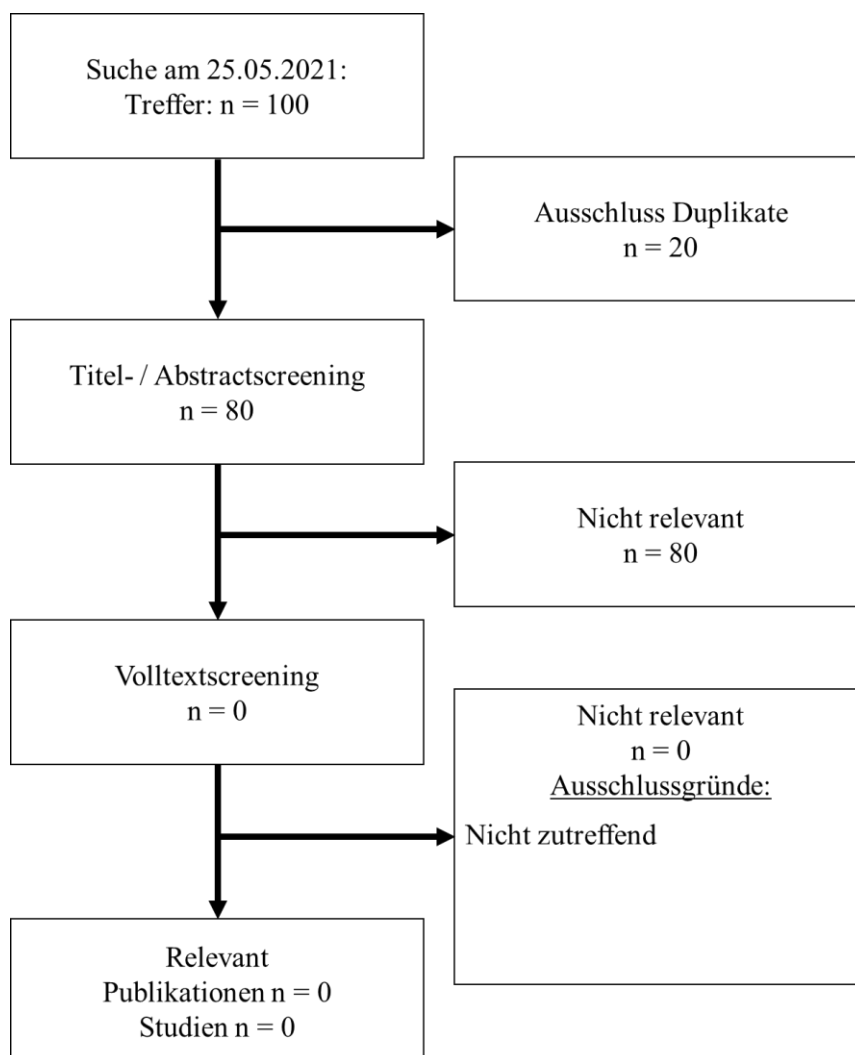


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 25.05.2021 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 100 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 20 Dubletten wurden 80 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Somit verblieben keine Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 gelisteten Kriterien konnten somit keine relevanten Publikationen oder Studien 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 4-7) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-9: 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)
Nicht zutreffend – keine relevanten Treffer				
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 liegen keine Studien vor, die Tralokinumab mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab vergleichen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 zur Suche in Studienregistern ist vom 25.05.2021.

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 4-7) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-10: 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)
Nicht zutreffend – keine relevanten Treffer				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Website des G-BA wurde zuletzt am 25.05.2021 durchsucht, wobei sich keine relevanten Treffer ergaben.

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.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Tralokinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Dupilumab durch einen adjustierten indirekten Vergleich wurde separat geprüft (siehe Abschnitt 4.3.2).

Dennoch wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns vom G-BA bestimmten zVT [15-17] – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Diese Evidenz stellen die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 dar, die Tralokinumab in Kombination mit TCS und Placebo in Kombination mit TCS vergleichen, wobei zusätzlich die Anwendung von TCI bzw. eine Therapieeskalation nach patientenindividuellem Bedarf möglich waren. Diese zVT wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [15] berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Tabelle 4-11: 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])
Placebokontrolliert mit aktiver Begleittherapie in beiden Studienarmen¹						
ECZTRA 3 (LP0162-1339)	Ja	Ja	Nein	Ja [84]	Ja [85-87]	Ja [88]
ECZTRA 7 (LP0162-1346)	Nein	Ja	Nein	Ja [89]	Ja [90-92]	Nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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])
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						
¹ Dies entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT für die Zielpopulation von Tralokinumab. Dennoch wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns vom G-BA bestimmten zVT [15-17] – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Diese zVT wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [15] berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ECZTRA 3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen Zu Baseline: - IGA ≥ 3 - EASI ≥ 16 - BSA $\geq 10\%$ <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> ≥ 4 Punkte im Durchschnitt der letzten 7 Tage - Inadäquates Ansprechen auf eine topische Therapie im letzten Jahr	Placebo + TCS (n = 127) Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n = 253) Nach Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 (Abschnitt 4.3.1.2.1, Seite 92 und Tabelle 4-13): Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS Placebo + TCS	2 – 6 Wochen Wash- Out-Phase 16 Wochen Behandlung Re-Randomisierung basierend auf Ansprechen und weitere 16 Wochen Behandlung 14 Wochen Follow-Up Auswertungszeitpunkte nach 16 und 32 Wochen	66 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Niederlande, Polen, Spanien, UK) und Nordamerika (USA, Kanada) 02/2018 bis 09/2019	Primäre Endpunkte: - IGA - EASI Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - SCORAD - Juckreiz - Schlafstörungen - POEM - EQ-5D-5L VAS - Symptomati- scher Schub - DLQI - Sicherheit

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
ECZTRA 7	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit schwerer, Ciclosporin-refraktärer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen Zu Baseline: - IGA ≥ 3 - EASI ≥ 20 - BSA $\geq 10\%$ - Worst-Daily-Pruritus-NRS ≥ 4 Punkte im Durchschnitt der letzten 7 Tage - Inadäquates Ansprechen auf eine topische Therapie im letzten Jahr - Kontraindikation von CsA oder inadäquates Ansprechen auf	Placebo + TCS (n = 137) Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n = 140)	2 – 6 Wochen Wash-Out-Phase 26 Wochen Behandlung 14 Wochen Follow-Up Auswertungszeitpunkte nach 16 und 26 Wochen	74 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Polen, Spanien, UK, Frankreich, Tschechien) 12/2018 bis 09/2020	Primärer Endpunkt: - EASI Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - SCORAD - Juckreiz - Schlafstörungen - POEM - EQ-5D-5L VAS - DLQI - SF-36 - Sicherheit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		eine frühere CsA- Therapie				
AD: Atopische Dermatitis; BSA: <i>Body Surface Area</i> ; CsA: Ciclosporin (synonym Ciclosporin A); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; Q2W: einmal alle 2 Wochen; Q4W: einmal alle 4 Wochen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> / Randomisierte, kontrollierte Studie; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tralokinumab + TCS ± Rescue	Placebo + TCS ± Rescue	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ECZTRA 3	Subkutane Injektion von 600 mg Tralokinumab an Tag 0 (Baseline) als Anfangsdosis, dann 300 mg Tralokinumab alle 2 Wochen (Q2W). Re-Randomisierung zu Woche 16 basierend auf klinischem Ansprechen¹: Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms mit klinischem Ansprechen¹ wurden 1:1 einer fortgeführten Tralokinumab-Behandlung alle zwei oder alle vier Wochen (300 mg Q2W/Q4W) randomisiert zugeteilt. Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms ohne klinisches Ansprechen¹ wurden Q2W mit 300 mg Tralokinumab (weiter)behandelt	Subkutane Injektion von Placebo an Tag 0, dann Placebo alle 2 Wochen. Zuweisung zu Woche 16 je nach klinischem Ansprechen¹: Patienten des bisherigen Placebo-Arms ohne klinisches Ansprechen¹ wurden mit 300 mg Tralokinumab alle 2 Wochen (Q2W) ohne Anfangsdosis behandelt. Patienten des bisherigen Placebo-Arms mit klinischem Ansprechen¹ wurden weiterhin mit Placebo behandelt	Hintergrundtherapie: Ab Tag -14 vor Baseline bis zum Ende der Follow-Up Periode. 2-mal tägliche (bei Bedarf häufigere) Verwendung von möglichst additiv-freien, sanften Emollentien. Bei Benutzung von TCS (Begleittherapie) sollen an diesen Stellen zeitgleich keine Emollentien verwendet werden. TCS/TCI Begleittherapie: Ab Tag 0 (Baseline) bis Woche 32 (Ende der fortgesetzten Behandlungsphase) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen die bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III, US: Klasse 4) nach Bedarf auf Bereiche mit aktiven Läsionen einmal täglich auftragen. Dabei können sensible Bereiche mit niedriger potenten TCS oder TCI behandelt werden. Die topische Therapie wird ausgesetzt, sobald eine Kontrolle der Läsionen erreicht ist. Die Dosisreduktion erfolgt dabei graduell. Rescue-Therapie: Als Rescue-Therapie standen stärker potente TCS (Klassifikation: Europa: Klasse > III, US: Klasse < 4) sowie systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und immunsuppressive Wirkstoffe wie u.a. Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Verfügung. Wenn möglich sollen Prüfarzte zunächst topische Therapien ausschöpfen, bevor systemische Wirkstoffe angewendet werden. Bei Verwendung von topischen Rescue-Therapien wird die Gabe von Tralokinumab fortgesetzt. Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wird die Gabe von Tralokinumab ausgesetzt, kann jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes und medizinischem Experten des Sponsors ab fünf Halbwertszeiten Wartezeit nach

Studie	Tralokinumab + TCS ± Rescue	Placebo + TCS ± Rescue	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			letztmaliger Rescue-Therapie Dosis wieder aufgenommen werden.
ECZTRA 7	Subkutane Injektion von 600 mg Tralokinumab an Tag 0 (Baseline) als Anfangsdosis, dann 300 mg Tralokinumab alle 2 Wochen (Q2W)	Subkutane Injektion von Placebo an Tag 0, dann Placebo alle 2 Wochen.	Hintergrundtherapie: Ab Tag -14 vor Baseline bis zum Ende der Follow-Up Periode. Zweimal tägliche (bei Bedarf häufiger) Verwendung von (möglichst additiv- freien, sanften) Emollentien. Bei Benutzung von TCS (Begleittherapie) sollen an diesen Stellen zeitgleich keine Emollentien verwendet werden. TCS/TCI Begleittherapie: Die Verwendung von bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III) ist vom Zeitpunkt des Screenings bis zum Ende der Follow-Up Periode nach Bedarf möglich. Dabei können sensible Bereiche mit niedriger potenten TCS oder TCI behandelt werden. Rescue-Therapie: Als Rescue-Therapie standen stärker potente TCS (Klassifikation: Europa: Klasse > III) sowie systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und immunsuppressive Wirkstoffe wie u.a. Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Verfügung. Wenn möglich sollen Prüfarzte zunächst topische Therapien ausschöpfen, bevor systemische Wirkstoffe angewendet werden. Bei Verwendung von topischen Rescue- Therapien wird die Gabe von Tralokinumab fortgesetzt. Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wird die Gabe von Tralokinumab ausgesetzt, kann jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes und medizinischem Experten des Sponsors ab fünf Halbwertszeiten Wartezeit nach letztmaliger Rescue-Therapie Dosis wieder aufgenommen werden.
¹ Klinisches Ansprechen war als IGA 0/1 und/oder EASI75 definiert EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; Q2W: einmal alle 2 Wochen; Q4W: einmal alle 4 Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>			

Die Tralokinumab-Dosierung in beiden Studien entspricht dem aktuellen Stand der Fachinformation [13]. Nach dieser soll eine Anfangsdosis Tralokinumab von 600 mg und anschließend 300 mg alle 2 Wochen verabreicht werden. Dabei kann Tralokinumab mit oder ohne TCS sowie TCI angewendet werden, wobei letztere auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt bleiben sollten [13]. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung von 300 mg alle vier Wochen erwogen werden

In den folgenden Tabellen sind für beide Studien die demografischen Charakteristika zu Baseline (Tabelle 4-14), medizinische Vorgeschichte (Tabelle 4-15), Vorthérapien (Tabelle 4-16), die Nutzung von Rescue-Medikation innerhalb der Studie (Tabelle 4-17) sowie Gründe für den Studienabbruch (Tabelle 4-18) zusammengefasst.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika zu Baseline)

	ECZTRA 3		ECZTRA 7	
	Tralokinumab + TCS	Placebo + TCS	Tralokinumab + TCS	Placebo + TCS
N	253	127	140	137
Alter in Jahren MW (SD)	39,8 (15,3)	37,7 (14,8)	36,8 (14,5)	36,1 (13,7)
Geschlecht m, n (%) w, n (%)	125 (49,4) 128 (50,6)	84 (66,1) 43 (33,9)	82 (58,6) 58 (41,4)	83 (60,6) 54 (39,4)
Ethnie weiß, n (%) andere ¹ , n (%)	203 (80,2) 50 (19,8)	85 (66,9) 42 (33,1)	137 (97,9) 3 (2,1)	135 (98,5) 2 (1,5)
Geografische Region n (%)	Europa Nordamerika 147 (58,1) 106 (41,9)	Europa Nordamerika 73 (57,5) 54 (42,5)	Deutschland Europa 22 (15,7) 118 (84,3)	Deutschland Europa 18 (13,1) 119 (86,9)
Dauer der AD (Jahre) MW (SD)	28,0 (16,5)	28,7 (15,0)	27,1 (13,7)	25,3 (14,1)
IGA Score IGA 3, n (%) IGA 4, n (%)	136 (53,8) 116 (45,8)	66 (52,0) 60 (47,2)	68 (49,3) 70 (50,7)	70 (51,1) 67 (48,9)
BSA (%) MW (SD)	47,6 (23,3)	49,0 (25,9)	54,1 (21,7)	55,2 (22,9)
EASI Score MW (SD)	28,81 (11,97)	30,42 (12,78)	32,08 (11,53)	33,83 (13,46)
SCORAD Score MW (SD)	66,95 (13,26)	68,86 (13,2)	70,18 (12,05)	70,84 (12,84)
Worst Pruritus NRS MW (SD)	7,67 (1,51)	7,86 (1,49)	7,27 (1,45)	7,48 (1,37)
DLQI Score MW (SD)	17,58 (7,07)	17,19 (7,15)	15,87 (6,53)	16,36 (6,33)

¹ Schwarz oder Afroamerikaner, Asiate, Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner, weitere
AD: Atopische Dermatitis; BSA: *Body Surface Area*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Randomisierte Patienten im jeweiligen Studienarm; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: *Randomized Controlled Trial* / Randomisierte, kontrollierte Studie; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; SD: *Standard Deviation* / Standardabweichung; TCS: *Topical Corticosteroids*; w: weiblich;

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte: Erkrankungen des atopischen Formenkreises und weitere Hauterkrankungen)

	Tralokinumab + TCS			Placebo + TCS		
	n (%) ¹			n (%) ¹		
	Aktuell	Historie	Nie	Aktuell	Historie	Nie
ECZTRA 3	N = 253			N = 127		
Erkrankungen des atopischen Formenkreises						
Allergische Konjunktivitis	58 (22,9)	34 (13,4)	149 (58,9)	26 (20,5)	11 (8,7)	83 (65,4)
Asthma	119 (47,0)	28 (11,1)	105 (41,5)	58 (45,7)	19 (15,0)	50 (39,4)
Atopische Keratokonjunkt.	8 (3,2)	2 (0,8)	229 (90,5)	5 (3,9)	4 (3,1)	111 (87,4)
Eczema herpeticum	1 (0,4)	23 (9,1)	219 (86,5)	1 (0,8)	9 (7,1)	113 (89,0)
Heuschnupfen	141 (55,7)	17 (6,7)	89 (35,2)	69 (54,3)	3 (2,4)	51 (40,2)
Nahrungsmittelallergie	90 (35,6)	9 (3,6)	145 (57,3)	48 (38,1)	3 (2,4)	70 (55,1)
Weitere Hauterkrankungen						
Alopecia	11 (4,3)	4 (1,6)	237 (93,7)	8 (6,3)	1 (0,8)	116 (91,3)
Herpes simplex	11 (4,3)	51 (20,2)	186 (73,5)	8 (6,3)	17 (13,4)	99 (78,0)
Impetigo	0 (0)	38 (15,0)	202 (79,8)	0 (0)	13 (10,2)	108 (85,0)
Sonstige Hautinfektionen	0 (0)	27 (10,7)	217 (85,7)	0 (0)	14 (11,0)	104 (81,0)
Vitiligo	3 (1,2)	1 (0,4)	248 (98,0)	4 (3,1)	0 (0)	123 (96,9)
Zellulitis	0 (0)	12 (4,7)	236 (93,3)	0 (0)	6 (4,7)	119 (93,7)
ECZTRA 7	N = 140			N = 137		
Erkrankungen des atopischen Formenkreises						
Allergische Konjunktivitis	41 (29,3)	22 (15,7)	73 (52,1)	41 (29,9)	21 (15,3)	74 (54,0)
Asthma	62 (44,3)	13 (9,3)	65 (46,4)	74 (54,0)	5 (3,6)	58 (42,3)
Atopische Keratokonjunkt.	0 (0)	4 (2,9)	132 (94,3)	9 (6,6)	9 (6,6)	117 (85,4)
Eczema herpeticum	0 (0)	14 (10,0)	123 (87,9)	0 (0)	15 (10,9)	118 (86,1)
Heuschnupfen	77 (55,0)	10 (7,1)	52 (37,1)	77 (56,2)	5 (3,6)	52 (38,0)
Nahrungsmittelallergie	57 (40,7)	2 (1,4)	79 (56,4)	55 (40,1)	2 (1,5)	77 (56,2)
Weitere Hauterkrankungen						
Alopecia	2 (1,4)	2 (1,4)	135 (96,4)	5 (3,6)	1 (0,7)	130 (94,9)
Herpes simplex	14 (10,0)	28 (20,0)	94 (67,1)	12 (8,8)	35 (25,5)	89 (65,0)
Impetigo	0 (0)	27 (19,3)	110 (78,6)	0 (0)	36 (26,3)	99 (72,3)
Sonstige Hautinfektionen	0 (0)	12 (8,6)	119 (85,0)	0 (0)	15 (10,9)	117 (85,4)
Vitiligo	1 (0,7)	1 (0,7)	137 (97,9)	1 (0,7)	0 (0)	136 (99,3)
Zellulitis	0 (0)	3 (2,1)	132 (94,3)	0 (0)	7 (5,1)	130 (94,9)
¹ Differenz der Summe aus „n“ zu N: als Antwort bzgl. Der Vorerkrankung wurde „unbekannt“ angegeben. Zudem können leichte Rundungsdifferenzen bei den Prozentangaben auftreten.						

	Tralokinumab + TCS n (%) ¹			Placebo + TCS n (%) ¹		
	Aktuell	Historie	Nie	Aktuell	Historie	Nie
n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Randomisierte Patienten im jeweiligen Studienarm; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorthherapie)

	Tralokinumab + TCS n (%)	Placebo + TCS n (%)
ECZTRA 3	N = 253	N = 127
Topische Therapie		
Topische Glukokortikoide		
<i>Ja</i>	251 (99,2)	122 (96,1)
<i>Nein</i>	2 (0,8)	5 (3,9)
Höchste Wirksamkeit		
<i>Klasse IV = sehr stark</i>	55 (21,7)	30 (23,6)
<i>Klasse III = stark</i>	132 (52,2)	57 (44,9)
<i>Klasse II = mittelstark</i>	48 (19,0)	29 (22,8)
<i>Klasse I = schwach</i>	6 (2,4)	1 (0,8)
<i>Unbekannt</i>	10 (4,0)	5 (3,9)
Calcineurininhibitoren		
<i>Ja</i>	127 (50,2)	69 (54,3)
<i>Nein</i>	115 (45,5)	54 (42,5)
<i>Unbekannt</i>	10 (4,0)	4 (3,1)
Systemische Therapie		
Systemische Steroide		
<i>Ja</i>	148 (58,5)	86 (67,7)
<i>Nein</i>	100 (39,5)	37 (29,1)
<i>Unbekannt</i>	5 (2,0)	4 (3,1)
Ciclosporin		
<i>Ja</i>	75 (29,6)	43 (33,9)
<i>Nein</i>	168 (66,8)	79 (62,2)
<i>Unbekannt</i>	9 (3,6)	5 (3,9)
Mycophenolat-Mofetil		
<i>Ja</i>	7 (2,8)	5 (3,9)
<i>Nein</i>	236 (93,3)	117 (92,1)
<i>Unbekannt</i>	10 (4,0)	5 (3,9)

	Tralokinumab + TCS n (%)	Placebo + TCS n (%)
Methotrexat		
<i>Ja</i>	29 (11,5)	30 (23,6)
<i>Nein</i>	217 (85,8)	96 (75,6)
<i>Unbekannt</i>	7 (2,8)	1 (0,8)
Azathioprin		
<i>Ja</i>	13 (5,1)	12 (9,4)
<i>Nein</i>	235 (92,9)	113 (89,0)
<i>Unbekannt</i>	5 (2,0)	2 (1,6)
Andere Immunsuppressiva		
<i>Ja</i>	6 (2,4)	0 (0)
<i>Nein</i>	242 (95,7)	122 (96,1)
<i>Unbekannt</i>	5 (2,0)	5 (3,9)
Biologika		
Monoklonale Antikörper/Dupilumab		
<i>Ja</i>	14 (5,5)	10 (7,9)
<i>Nein</i>	235 (92,9)	115 (90,6)
<i>Unbekannt</i>	2 (0,8)	2 (1,6)
Medizinische Prozeduren		
Phototherapie		
<i>Ja</i>	122 (48,2)	53 (41,7)
<i>Nein</i>	126 (49,8)	73 (57,5)
<i>Unbekannt</i>	5 (2,0)	1 (0,8)
Wet wrap-Therapie		
<i>Ja</i>	35 (13,8)	15 (11,8)
<i>Nein</i>	206 (81,4)	106 (83,5)
<i>Unbekannt</i>	12 (4,7)	6 (4,7)
ECZTRA 7	N = 140	N = 137
Topische Therapie		
Topische Glukokortikoide		
<i>Ja</i>	140 (100)	136 (99,3)
<i>Nein</i>	0 (0)	1 (0,7)
Höchste Wirksamkeit		
<i>Klasse IV = sehr stark</i>	43 (30,7)	63 (46,0)
<i>Klasse III = stark</i>	78 (55,7)	54 (39,4)
<i>Klasse II = mittelstark</i>	10 (7,1)	15 (10,9)
<i>Klasse I = schwach</i>	0 (0)	1 (0,7)

	Tralokinumab + TCS n (%)	Placebo + TCS n (%)
<i>Unbekannt</i>	9 (6,4)	3 (2,2)
Calcineurininhibitoren		
<i>Ja</i>	93 (66,4)	95 (69,3)
<i>Nein</i>	37 (26,4)	40 (29,2)
<i>Unbekannt</i>	10 (7,1)	2 (1,5)
Systemische Therapie		
Systemische Steroide		
<i>Ja</i>	98 (70,0)	91 (66,4)
<i>Nein</i>	37 (26,4)	39 (28,5)
<i>Unbekannt</i>	5 (3,6)	7 (5,1)
Ciclosporin		
<i>Ja</i>	105 (75,0)	102 (74,5)
<i>Nein</i>	35 (25,0)	35 (25,5)
<i>Unbekannt</i>	0 (0)	0 (0)
Mycophenolat-Mofetil		
<i>Ja</i>	3 (2,1)	5 (3,6)
<i>Nein</i>	129 (92,1)	129 (94,2)
<i>Unbekannt</i>	8 (5,7)	3 (2,2)
Methotrexat		
<i>Ja</i>	23 (16,4)	26 (19,0)
<i>Nein</i>	115 (82,1)	109 (79,6)
<i>Unbekannt</i>	2 (1,4)	2 (1,5)
Azathioprin		
<i>Ja</i>	18 (12,9)	18 (13,1)
<i>Nein</i>	116 (82,9)	116 (84,7)
<i>Unbekannt</i>	6 (4,3)	3 (2,2)
Andere Immunsuppressiva		
<i>Ja</i>	16 (11,4)	12 (8,8)
<i>Nein</i>	122 (87,1)	123 (89,8)
<i>Unbekannt</i>	2 (1,4)	2 (1,5)
Biologika		
Monoklonale Antikörper/Dupilumab		
<i>Ja</i>	9 (6,4)	12 (8,8)
<i>Nein</i>	129 (92,1)	124 (90,5)
<i>Unbekannt</i>	2 (1,4)	1 (0,7)

	Tralokinumab + TCS n (%)	Placebo + TCS n (%)
Medizinische Prozeduren		
Phototherapie		
<i>Ja</i>	79 (56,4)	84 (61,3)
<i>Nein</i>	60 (42,9)	53 (38,7)
<i>Unbekannt</i>	1 (0,7)	0 (0)
Wet wrap-Therapie		
<i>Ja</i>	25 (17,9)	19 (13,9)
<i>Nein</i>	106 (75,7)	114 (83,2)
<i>Unbekannt</i>	9 (6,4)	4 (2,9)
n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Randomisierte Patienten im jeweiligen Studienarm; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Medikation)

	Tralokinumab + TCS n (%)	Placebo + TCS n (%)
ECZTRA 3	N = 253	N = 127
Rescue-Medikation bis Woche 2	0 (0)	1 (0,8)
<i>Systemische Glukokortikoide</i>	0 (0)	1 (0,8)
Rescue-Medikation bis Woche 16	7 (2,8)	13 (10,2)
Topische Therapie		
<i>Topische Glukokortikoide</i>	5 (2,0)	10 (7,9)
<i>Sonstige</i>	1 (0,4)	0 (0)
Systemische Therapie		
<i>Systemische Glukokortikoide</i>	3 (1,2)	3 (2,4)
<i>Immunsuppressiva</i>	0 (0)	3 (2,4)
ECZTRA 7	N = 140	N = 137
Rescue-Medikation bis Woche 26	8 (5,7)	19 (13,9)
Topische Therapie		
<i>Topische Glukokortikoide</i>	6 (4,3)	16 (11,7)
Systemische Therapie		
<i>Systemische Glukokortikoide</i>	3 (2,1)	8 (5,8)
<i>Immunsuppressiva</i>	0 (0)	2 (1,5)
<i>Sonstige</i>	0 (0)	1 (0,7)
n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Randomisierte Patienten im jeweiligen Studienarm; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für den Studienabbruch)

	Tralokinumab + TCS		Placebo + TCS	
	n (%)	Teilnahme an Visite zu Woche 16 Ja/Nein	n (%)	Teilnahme an Visite zu Woche 16 Ja/Nein
ECZTRA 3	N = 253		N = 127	
Permanentes Absetzen der Studienmedikation bis Woche 16	17 (6,7)	6/11	6 (4,7)	3/3
Unerwünschte Ereignisse	5 (2,0)	4/1	1 (0,8)	0/1
Lost to Follow-Up	4 (1,6)	0/4	0 (0)	0/0
Entscheidung des Patienten	6 (2,4)	2/4	1 (0,8)	0/1
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,4)	0/1	1 (0,8)	1/0
Sonstige	1 (0,4)	0/1	3 (2,4)	2/1
Permanentes Absetzen der Studienmedikation zu Woche 16	2 (0,8)	-	0 (0)	-
Unerwünschte Ereignisse	1 (0,4)	-	0 (0)	-
Sonstige	1 (0,4)	-	0 (0)	-
ECZTRA 7	N = 140		N = 137	
Permanentes Absetzen der Studienmedikation bis Woche 26	13 (9,3)	5/8	17 (12,4)	11/6
Unerwünschte Ereignisse	1 (0,7)	1/0	3 (2,2)	2/1
Entscheidung des Patienten	8 (5,7)	2/6	7 (5,1)	3/4
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,7)	0/1	2 (1,5)	1/1
Sonstige	0 (0)	-	3 (2,2)	3/0
COVID-19	3 (2,1)	2/1	2 (1,5)	2/0
n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Randomisierte Patienten im jeweiligen Studienarm; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

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.

ECZTRA 3 (LP0162-1339)

Bei der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie dient zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit TCS im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Eingeschlossene Patienten mussten einen relevanten objektiven ($BSA \geq 10\%$, $EASI \geq 16$ Punkte zu Baseline und $IGA \geq 3$ Punkte) und subjektiven Schweregrad (Durchschnitt des schlimmsten Juckreizes ≥ 4 innerhalb der Woche vor Baseline) aufweisen. Zudem lag bei allen Patienten ein dokumentiertes, inadäquates Ansprechen auf topische Therapie im letzten Jahr vor.

Im nachträglichen Vergleich der Einschlusskriterien mit der – nach Studienplanung und Studienstart – in die deutsche Leitlinie aufgenommen Checkliste (Abschnitt 4.2.1, [26]) zeigen sich leichte Abweichungen im Kriterium des subjektiven Schweregrades. Laut Checkliste muss ein $DLQI > 10$ Punkte oder Juckreiz > 6 Punkte (NRS) bzw. eine relevante Störung des Nachtschlafes auf Grund der Erkrankung vorliegen, während in den Einschlusskriterien nur ein schlimmster Juckreiz ≥ 4 Punkte im Durchschnitt der letzten Woche dokumentiert sein muss. Betrachtet man jedoch die Werte der Studienteilnehmer zu Baseline (Tabelle 4-14), weisen diese einen durchschnittlichen DLQI von > 17 Punkten und mehr als 7,5 Punkte auf der NRS für Juckreiz auf, womit auch das Kriterium des subjektiven Schweregrades als erfüllt angesehen werden kann. Somit liegt für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten die Indikation einer Systemtherapie auf Grundlage der aktuellen deutschen Leitlinie vor [27].

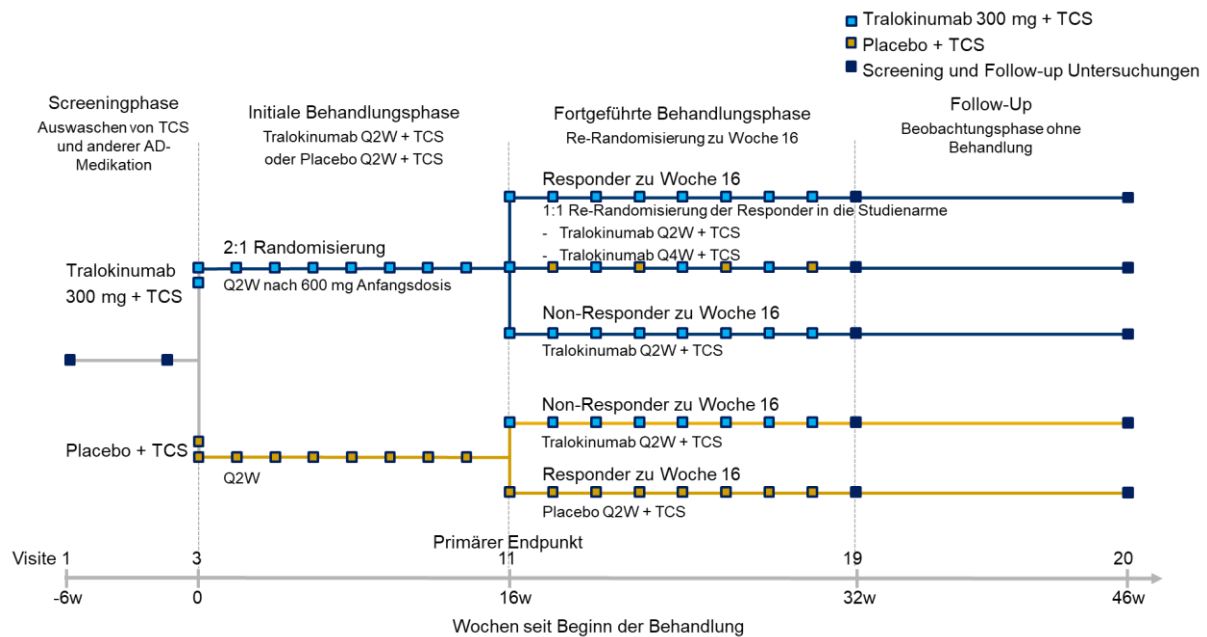


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 3 (nach [84])

Ansprechen zu Woche 16 war als Erreichen eines EASI75 oder IGA 0/1 definiert. Es wurden 253 und 127 Patienten in die Studienarme randomisiert, von denen jeweils ein Patient nicht behandelt wurde.

AD: Atopische Dermatitis; EASI75: Verbesserung des *Eczema Area and Severity Index* um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: *Investigator's Global Assessment*; Q2W: einmal alle 2 Wochen; Q4W: einmal alle 4 Wochen; TCS: *Topical Corticosteroids*; w = Woche

Studienpopulation

Die Studienpopulation von ECZTRA 3 umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 380 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 der Behandlung mit Tralokinumab + TCS (253 Patienten) oder Placebo + TCS (127 Patienten) randomisiert zugeteilt. Die demografischen Charakteristika, medizinische Vorgeschichte und Vorbehandlungen sind Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zu entnehmen.

Grundsätzlich können die Studienarme als ausgewogen betrachtet werden, wobei es im Tralokinumab + TCS-Arm verglichen zu Placebo + TCS im Verhältnis etwas mehr weiße Teilnehmer (80,2 vs. 66,9 %) und weniger männliche Patienten gibt (49,4 vs. 66,1 %). Im Durchschnitt bestand die atopische Dermatitis der Patienten seit über 28 Jahren, viele Patienten litten zudem an weiteren Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Asthma, Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergien und allergischer Konjunktivitis. Zu Baseline war im Mittel etwa die Hälfte der Körperoberfläche von der Erkrankung betroffen, durchschnittliche EASI und SCORAD-Werte lagen im Bereich einer schweren atopischen Dermatitis. Etwa die Hälfte der Patienten der Studie ECZTRA 3 wies zu Baseline eine mittelschwere Ausprägung der atopischen Dermatitis auf (Tabelle 4-14).

Ca. 61 % der Patienten sind in der Vergangenheit bereits mindestens einmal mit systemischen Steroiden behandelt worden (Tabelle 4-16). Etwa ein Drittel (~ 31 %) der Patienten hatte zudem bereits eine systemische Therapie mit Ciclosporin erhalten. Von diesen Patienten hat etwa die Hälfte (~ 16 %) Ciclosporin nach eigenen Angaben auf Grund von fehlendem Ansprechen und ein Viertel (~ 8%) wegen Nebenwirkungen wieder abgesetzt. 4,7 % aller Patienten geben eine Kontraindikation als Grund an, Ciclosporin nie verwendet zu haben.

Studiendauer und Auswertungszeitpunkte

Die Studie ECZTRA 3 bestand aus einer Screening- und Wash-Out-Phase von zwei bis sechs Wochen (Woche -6 bis Baseline), an die sich eine initiale Behandlungsphase von 16 Wochen anschloss (Baseline bis Woche 16). Nach 16 Wochen wurden die Patienten basierend auf dem bisherigen Ansprechen re-randomisiert und weitere 16 Wochen behandelt (fortgesetzte Behandlungsphase ab Woche 17 bis Woche 32). Am Ende folgte eine Safety-Follow-Up-Phase von 14 Wochen, wobei alternativ für geeignete Patienten die Möglichkeit bestand, nach 32 Wochen (zum Ende der fortgesetzten Behandlungsphase) an der offenen Langzeitbeobachtungsstudie [LP0162-1337, ECZTEND] teilzunehmen, ohne die Follow-Up-Phase für ECZTRA 3 abzuschließen. Im Protokoll der Studie war die Erhebung aller primären, sekundären und zusätzlichen sekundären Endpunkte zu Woche 16 präspezifiziert. Zusätzlich wurden die primären Endpunkte als „Maintenance Endpoints“ erneut zu Woche 32 erhoben. Auf Grund der Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 war ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Placebo-Arm mehr möglich (siehe folgende Details Seite 92). Daher können die Ergebnisse nach Woche 16 im Dossier nur deskriptiv dargestellt werden.

Intervention

Hintergrundtherapie

Alle Patienten mussten ab spätestens 14 Tage vor Baseline (mindestens) zweimal täglich eine Hintergrundtherapie mit Emollentien anwenden und diese bis zum Studienende fortsetzen.

Tralokinumab/Placebo

Die Studienteilnehmer im Tralokinumab + TCS-Arm erhielten zunächst 600 mg Tralokinumab subkutan als Anfangsdosis zu Baseline. Im Anschluss wurde in zweiwöchentlichem (Q2W) Rhythmus 300 mg Tralokinumab subkutan verabreicht.

Die Studienteilnehmer im Placebo + TCS-Kontrollarm erhielten zu Baseline zwei subkutane Placebo-Injektionen zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Anschließend wurde auch hier in zweiwöchentlichem (Q2W) Rhythmus subkutan Placebo injiziert.

Begleittherapie

Zusätzlich zur Therapie mit Tralokinumab oder Placebo wurden aktive Läsionen einmal täglich unter Verwendung von bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III, US: Klasse 4) behandelt. Diese Begleittherapie war vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Follow-Up-Periode möglich. Dabei sollte die Behandlung von akuten Läsionen mit TCS die Dauer von drei Wochen nicht überschreiten und die Dosis bei Verschwinden der

Läsion graduell abgesetzt werden. Zusätzlich konnten sensible Bereiche oder Bereiche, bei denen eine längere Behandlung mit den bereitgestellten TCS vom Prüfarzt als medizinisch unsicher angesehen wurde, mit niedriger potenten TCS oder TCI behandelt werden.

In beiden Studienarmen waren patientenindividuelle Therapieanpassungen nach Maßgabe des Prüfarztes sowohl in der Begleittherapie als auch durch eine Eskalation mittels Rescue-Therapie möglich, die entsprechend dokumentiert wurden.

Re-Randomisierung zu Woche 16:

Zu Woche 16 wurden alle Patienten, basierend auf Ihrem Ansprechen der bisherigen Therapie, re-randomisiert, wobei Ansprechen als Erreichen eines EASI75 oder IGA 0/1 definiert war (siehe auch Abbildung 2). Für alle Patienten und Prüfarzte wurde dabei die Verblindung aufrecht erhalten.

- Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms mit Ansprechen wurden, stratifiziert nach Region [Nordamerika/Europa] und IGA [0/1 oder > 1], im Verhältnis 1:1 in einen Arm mit zwei- oder alternativ vierwöchentlicher Gabe (Q2W/Q4W) von 300 mg Tralokinumab randomisiert. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde im Q4W-Arm alternierend alle vier Wochen Placebo subkutan injiziert.
- Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms ohne vollständiges Ansprechen wurden weiterhin mit 300 mg Tralokinumab Q2W behandelt.
- Patienten des bisherigen Placebo-Arms ohne vollständiges Ansprechen wurden mit 300 mg Tralokinumab Q2W (ohne 600 mg Anfangsdosis) behandelt.
- Patienten des bisherigen Placebo-Arms mit Ansprechen wurden weiterhin mit Placebo Q2W behandelt.

Auf Grund des Randomisierungsbruchs zu Woche 16 ist ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Placebo-Arm mehr möglich. Daher können die Ergebnisse nach Woche 16 im weiteren Verlauf des Dossiers nur deskriptiv dargestellt werden.

Rescue-Therapie

Als Rescue-Therapie standen jeweils höher potente TCS (Europa: Klasse > III) oder systemische Therapien (Glukokortikoide und verschiedene Immunsuppressiva) zur Verfügung. In beiden Studienarmen wurde die Studienmedikation bei Gabe von topischer Rescue-Therapie fortgeführt. Bei systemischer Rescue-Therapie wurde die Gabe der Studienmedikation abgesetzt, konnte aber mindestens fünf Halbwertszeiten nach letzter Rescue-Therapie-Gabe wieder aufgenommen werden.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte der ECZTRA 3-Studie waren EASI75 und IGA 0/1 zu Woche 16. Zusätzlich wurden die weiteren patientenrelevanten Endpunkte SCORAD, POEM,

Verbesserung von Juckreiz und Schlafstörungen, EQ-5D-VAS, DLQI, symptomatischer Schub und unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 ausgewertet.

ECZTRA 7 (LP0162-1346)

Bei der Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie dient zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils bei gleichzeitiger Begleittherapie mit topischen Glukokortikoide, bei Erwachsenen mit schwerer atopischer Dermatitis, die nur unzureichend auf orales Ciclosporin angesprochen haben oder bei denen dieses kontraindiziert ist.

Eingeschlossene Patienten mussten einen relevanten objektiven ($BSA \geq 10\%$, $EASI \geq 20$ Punkte zu Baseline und $IGA \geq 3$ Punkte) und subjektiven Schweregrad (Durchschnitt des schlimmsten Juckreizes ≥ 4 innerhalb der Woche vor Baseline) aufweisen. Zudem lag bei allen Patienten ein dokumentiertes, inadäquates Ansprechen auf topische Therapie im letzten Jahr sowie ein früheres unzureichendes Ansprechen auf Ciclosporin oder dessen Kontraindikation vor. Im nachträglichen Vergleich der Einschlusskriterien mit der – nach Studienplanung und Studienstart – in die deutsche Leitlinie aufgenommen Checkliste (Abschnitt 4.2.1, [26]) zeigen sich leichte Abweichungen im Kriterium des subjektiven Schweregrades. Laut Checkliste muss ein $DLQI > 10$ Punkte oder Juckreiz > 6 Punkte (NRS) bzw. eine relevante Störung des Nachtschlafes auf Grund der Erkrankung vorliegen, während nach den Einschlusskriterien der Studie ECZTRA 7 nur ein schlimmster Juckreiz ≥ 4 Punkte im Durchschnitt der letzten Woche dokumentiert sein muss. Betrachtet man jedoch die Werte der Studienteilnehmer zu Baseline (Tabelle 4-14) mit einem durchschnittlichen DLQI von ca. 16 Punkten und mehr als 7 Punkte auf der NRS für Juckreiz kann auch das Kriterium des subjektiven Schweregrades als erfüllt angesehen werden. Somit liegt für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten die Indikation einer Systemtherapie auf Grundlage der aktuellen deutschen Leitlinie vor [27].

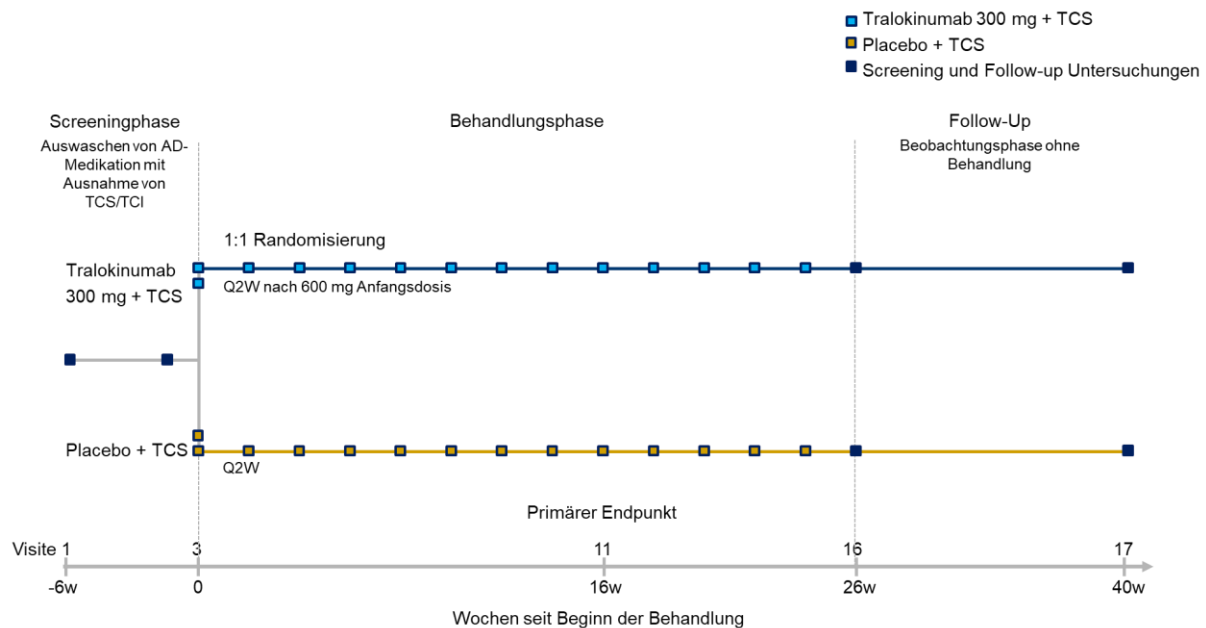


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 7 (nach [89])

Es wurden 140 und 137 Patienten in die Studienarme randomisiert, wobei zwei Patienten im Tralokinumab + TCS-Arm nicht behandelt wurden.

AD: atopische Dermatitis; Q2W: einmal alle 2 Wochen; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: *Topical Corticosteroids*; w = Woche

Studienpopulation

Die Studienpopulation von ECZTRA 7 umfasst Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, die unzureichend auf Ciclosporin angesprochen haben oder bei denen dieses kontraindiziert ist. Basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 277 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 der Behandlung mit Tralokinumab + TCS (140 Patienten) oder Placebo + TCS (137 Patienten) randomisiert. Zwei Patienten im Tralokinumab + TCS-Arm wurden nicht behandelt und sind dementsprechend nicht im FAS enthalten. Die demografischen Charakteristika, medizinische Vorgeschichte und Vorbehandlungen sind Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zu entnehmen. Grundsätzlich können die Studienarme als ausgewogen beschrieben werden, wobei die Teilnehmer mit wenigen Ausnahmen weißer Abstammung und zu jeweils etwa 60 % männlich waren.

Bei den Teilnehmern bestand die atopische Dermatitis im Mittel seit über 25 Jahren, zudem litten viele an weiteren Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Asthma, Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergien und allergischer Konjunktivitis. Zu Baseline war im Mittel über die Hälfte der Körperoberfläche von der Erkrankung betroffen, durchschnittliche EASI und SCORAD-Werte lagen im Bereich einer schweren atopischen Dermatitis. Etwa 68 % der Studienteilnehmer wurden in der Vergangenheit bereits mindestens einmal mit systemischen Steroiden und 75 % der Studienteilnehmer mit Ciclosporin behandelt (Tabelle 4-16). Für alle anderen Patienten lagen demzufolge die in den Einschlusskriterien definierten Gründe gegen eine Behandlung mit Ciclosporin vor.

Auf Grund der schweren Ausprägung der atopischen Dermatitis zu Baseline (Einschlusskriterium EASI ≥ 20) sowie des dokumentierten unzureichenden Ansprechens auf Ciclosporin (oder dessen Kontraindikation) ist, trotz fehlender evidenzbasierter Kriterien zur eindeutigen Zuordnung, davon auszugehen, dass diese Patienten für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

Studiendauer und Auswertungszeitpunkte

Die Studie ECZTRA 7 bestand aus einer Screening- und Wash-Out-Phase von bis zu sechs Wochen (Woche -6 bis Baseline), an die sich eine Behandlungsphase von 26 Wochen anschloss (Baseline bis Woche 26). Am Ende folgt eine Safety-Follow-Up-Phase von 14 Wochen (Woche 26 bis Woche 40). Im Studienprotokoll waren Auswertungen zu Woche 16 und 26 präspezifiziert.

Intervention

Hintergrundtherapie

Alle Patienten mussten ab spätestens 14 Tagen vor Baseline mindestens zweimal täglich eine Hintergrundtherapie mit Emollentien anwenden und diese bis zum Studienende fortsetzen.

Tralokinumab/Placebo

Die Studienteilnehmer im Tralokinumab + TCS-Arm erhielten zunächst 600 mg Tralokinumab subkutan als Anfangsdosis zu Baseline. Im Anschluss wurden in zweiwöchentlichem (Q2W) Rhythmus 300 mg Tralokinumab subkutan verabreicht.

Die Studienteilnehmer im Placebo + TCS-Kontrollarm erhielten zu Baseline zwei subkutane Placebo-Injektionen zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Anschließend wurde auch hier in zweiwöchentlichem (Q2W) Rhythmus subkutan Placebo injiziert.

Begleittherapie

Zusätzlich zur Therapie mit Tralokinumab oder Placebo wurden aktiven Läsionen einmal täglich unter Verwendung von bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III) behandelt. Diese Begleittherapie war vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Follow-Up-Periode möglich. Dabei sollte die Behandlung von akuten Läsionen mit TCS die Dauer von drei Wochen nicht überschreiten und die Dosis bei Verschwinden der Läsion graduell abgesetzt werden. Zusätzlich konnten sensible Bereiche oder Bereiche, bei denen eine längere Behandlung mit den bereitgestellten TCS vom Prüfarzt als medizinisch unsicher angesehen wurde, mit niedriger potenten TCS oder TCI behandelt werden.

In beiden Studienarmen waren patientenindividuelle Therapieanpassungen nach Maßgabe des Prüfarztes in der Begleittherapie sowie eine Eskalation mittels Rescue-Therapie möglich, die entsprechend dokumentiert wurden.

Rescue-Therapie

Als Rescue-Therapie standen jeweils höher potente TCS (Europa: Klasse > III) oder systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und verschiedene Immunsuppressiva) zur

Verfügung. In beiden Studienarmen wurde die Studienmedikation bei Gabe von topischer Rescue-Therapie fortgeführt. Bei systemischer Rescue-Therapie wurde die Gabe der Studienmedikation abgesetzt, konnte aber mindestens fünf Halbwertszeiten nach letzter Rescue-Therapie-Gabe wieder aufgenommen werden.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ECZTRA 7 war das Erreichen einer 75%igen Verbesserung des EASI-Wertes im Vergleich zu Baseline (EASI75) zu Woche 16. Zusätzlich wurden die weiteren Endpunkte IGA 0/1, SCORAD, POEM, Verbesserung von Juckreiz und Schlafstörungen, EQ-5D, DLQI, SF-36 und unerwünschte Ereignisse sowohl zu Woche 16 als auch 26 ausgewertet.

Unterschiede zwischen den Studien

Grundsätzlich sind die Studien ECZTRA 3 (bis zum Zeitpunkt vor Re-Randomisierung zu Woche 16) und ECZTRA 7 im Hinblick auf die Durchführung, Intervention und Begleittherapie, die erhobenen Endpunkte sowie den Einsatz von Emollentien und Rescue-Therapie vergleichbar. ECZTRA 7 weist eine Behandlungsdauer von 26 Wochen auf, wobei der primäre und alle sekundären Endpunkte präspezifiziert auch zum ersten Auswertungszeitpunkt nach 16 Wochen ausgewertet wurden. In ECZTRA 3 wurden Patienten nach 16 Wochen Behandlung basierend auf ihrem klinischen Ansprechen re-randomisiert, wobei das Dosierungsintervall von Tralokinumab in einem der neu geschaffenen Studienarme auf 4 Wochen verlängert wurde. Auf Grund der Re-Randomisierung ist in dieser Studie jedoch ab Woche 16 kein Vergleich mit einem vollständigen Placebo-Kontrollarm mehr gegeben.

Ein Unterschied ergibt sich, neben der vergleichenden Behandlungsdauer vor allem in Hinblick auf die Vortherapien der Patienten (Tabelle 4-16). So wurden in ECZTRA 7 ca. 39 % der Patienten in der Vergangenheit mit TCS der höchsten Wirksamkeit (Klasse IV, EU-Klassifikation) behandelt, während dies in ECZTRA 3 nur bei ca. 22 % der Patienten der Fall war. Patienten der Studie ECZTRA 7 wurden im Vergleich zu Studienteilnehmern der ECZTRA 3 zudem häufiger bereits mit TCI (ca. 67 % vs. ca. 52 %) und Azathioprin (ca. 13 % vs. 7 %) behandelt. Zudem bestand ein unterschiedliches Ansprechen auf eine vorangegangene systemische Therapie. Für die Studienteilnahme an ECZTRA 7 musste ein solches unzureichendes Ansprechen (oder eine Kontraindikation) für eine Behandlung mit Ciclosporin dokumentiert sein, während für die Studie ECZTRA 3 kein solches Einschlusskriterium vorlag. Daher ist es wenig überraschend, dass innerhalb der Studie ECZTRA 7 bereits ca. 75 % der Patienten in der Vergangenheit mit Ciclosporin behandelt wurden, während dieser Anteil in ECZTRA 3 nur bei ca. 31 % lag.

In Bezug auf die Begleitmedikation durften Patienten in ECZTRA 7 eine TCS/TCI-Behandlung während der Wash-Out-Phase zu Studienbeginn fortführen. Diese Behandlung musste in ECZTRA 3 spätestens zwei Wochen vor Randomisierung abgesetzt werden und konnte erst zu Baseline wieder aufgenommen werden.

Der Vergleich der demografischen Charakteristika zu Baseline findet sich in Tabelle 4-14. Dabei wird klar, dass die Patienten der Studie ECZTRA 7 im Vergleich zu ECZTRA 3 im Mittel einen höheren Anteil der von atopischer Dermatitis betroffenen Körperoberfläche (BSA) und höhere Werte für EASI bzw. SCORAD aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigen die Teilnehmer der Studie ECZTRA 3 höhere Werte für *Worst-Pruritus*-NRS und DLQI. Eine mögliche Erklärung stellt die bereits beschriebene Wash-Out-Phase der bisherigen topischen Therapie vor Studienbeginn von ECZTRA 3 dar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv von ECZTRA 3 und die verabreichte Intervention entspricht der in Deutschland gültigen Zulassung bzw. Fachinformation von Tralokinumab [13]. Alle Patienten erfüllen zudem die Kriterien der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste zur Indikation einer Systemtherapie [27]. Die Studienteilnehmer wurden in Europa (57,9 %) und Nordamerika (42,1 %) rekrutiert und waren mehrheitlich weiß (75,8 %).

Die in der Studie ECZTRA 7 verabreichte Intervention entspricht der in Deutschland gültigen Zulassung bzw. Fachinformation von Tralokinumab [13]. Die Studienpopulation besteht aus einer Teilpopulation der Zulassung, nämlich Ciclosporin-refraktäre bzw. -ungeeignete Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis. Alle Patienten erfüllen die Kriterien der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste zur Indikation einer Systemtherapie [27]. Die Studienteilnehmer wurden ausschließlich in Europa rekrutiert, wobei etwa 14,5 % der Patienten in Deutschland eingeschlossen wurden.

Im Vergleich mit Angaben aus einer Querschnittsstudie an erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland (*Atopic Health* [42]) und Ergebnissen des deutschen Neurodermitis-Registers (TREATgermany [93]) ergeben sich die in Tabelle 4-19 angegebenen Werte.

Tabelle 4-19: Patientencharakteristika zur Übertragbarkeit in den deutschen Versorgungskontext

Quelle	Alter der Patienten (Jahre) MW	Dauer der AD (Jahre) MW	Anteil weiblicher Patienten %
Atopic Health [42]	38,4	22,1	60,5
TREATgermany [93]	42,6	k.A.	38,2
ECZTRA 3			
Tralokinumab + TCS	39,8	28,0	50,6
Placebo + TCS	37,7	28,7	33,9
ECZTRA 7			
Tralokinumab + TCS	36,8	27,1	41,3
Placebo + TCS	36,1	25,3	39,4
k.A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>			

Das Durchschnittsalter der Patienten der ECZTRA-Studien liegt im Bereich der übrigen Referenzen. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung ist in der *Atopic-Health*-Studie etwas kürzer als in den beiden ECZTRA-Studien, da es sich jedoch um eine jahrzehntelange, chronische Erkrankung handelt, ist dennoch von einer Vergleichbarkeit auszugehen. Die Geschlechterverteilung zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen der *Atopic-Health*-Querschnittstudie und den in TREATgermany erfassten Patienten. Innerhalb der Studie ECZTRA 3 (Gesamtanteil weiblicher Patienten 45 %) zeigt sich nach Randomisierung ein leichtes Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung zwischen den Behandlungsarmen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen jedoch keinen relevanten Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungseffekt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11). Die in den Studien verwendete Begleittherapie aus stark wirksamen TCS (Klasse III) sowie TCI entspricht dem Behandlungsstandard laut deutscher Leitlinie [7]. Kürzlich publizierte Daten von Versicherten der Techniker Krankenkasse für das Jahr 2019 zeigen, dass TCS der Klasse III auch in der Praxis häufige Anwendung finden und somit die meisten Patienten eine leitliniengerechte Versorgung erfahren [94].

Zusammenfassend ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse beider ECZTRA-Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ECZTRA 3	Ja	Ja	Ja	Ja ¹	Ja	Ja	niedrig
ECZTRA 7	Ja	Ja	Ja	Ja ¹	Ja	Ja	niedrig

¹ Die Einschätzung/Beurteilung des Patienten für die spezifizierten Endpunkte erfolgte durch einen verblindeten Prüfarzt. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht-verblindetem Personal verabreicht, das nicht an der Beurteilung/Auswertung oder der sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt war. Daher ergibt sich kein negativer Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3

Bei ECZTRA 3 handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach geografischer Region [Europa/Nordamerika] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] mittels unabhängigem, zentralem *Interactive-Web-Response-System* vorgenommen. Patienten und auswertende Prüfarzte waren über die komplette Studiendauer hinweg verblindet. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurden auch Patienten im Placebo-Arm mit einer Anfangsdosis und subkutanen Injektionen in zweiwöchentlichem Rhythmus behandelt. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht-verblindetem Personal verabreicht, welches nicht an der Beurteilung/Auswertung oder der sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt war. Daher ergibt sich kein negativer Einfluss auf das Verzerrungspotential. Die Erhebung und Auswertung von Endpunkten erfolgte wie im Studienprotokoll präspezifiziert. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ohne sonstige Aspekte vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für ECZTRA 3 als „niedrig“ eingestuft.

ECZTRA 7

Bei ECZTRA 7 handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach geografischer Region [Deutschland/Europa], vorheriger Ciclosporin-Behandlung [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] mittels unabhängiger, zentraler *Interactive-Response-Technology* vorgenommen. Patienten und auswertende Prüfarzte waren über die komplette Studiendauer hinweg verblindet. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurden auch Patienten im Placebo-Arm mit einer Anfangsdosis und subkutanen Injektionen in zweiwöchentlichem Rhythmus behandelt. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht-verblindetem Personal verabreicht, welches nicht an der Beurteilung/Auswertung oder der sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt war. Daher ergibt sich kein negativer Einfluss auf das Verzerrungspotential. Die Erhebung und Auswertung von Endpunkten erfolgte wie im Studienprotokoll präspezifiziert. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Der im Studienzeitraum auftretenden COVID-19-Pandemie wurde durch ins Studienprotokoll aufgenommene Addenda sowie ein Amendment Rechnung getragen. Die angepasste Auswertung des „COVID-19 *modified composite*“-Estimanden zeigt zudem mit den restlichen Estimanden vergleichbare Ergebnisse. Daher gibt es keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für ECZTRA 7 als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Morbidität							HrQoL		NW
Studie	EASI	SCORAD	Juckreiz	Schlafstörungen	POEM	EQ-5D-VAS	Symptom. Schübe	DLQI	SF-36	UE ¹
ECZTRA 3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
ECZTRA 7	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja

¹ Sicherheitsauswertungen werden dargestellt als jegliche UE, häufige UE, SUE, häufige SUE, AESI und Therapieabbrüche wegen UE

AESI: Adverse Event of Special Interest / UE von besonderem Interesse; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EQ-5D: *European Quality of Life Group Five Dimensions*; HrQoL: *Health-related Quality of Life*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; SF-36: *Short-Form 36 Health Survey*; NW: Sicherheit und Nebenwirkungen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala;

Hinweis zur Ergebnisdarstellung in den folgenden Abschnitten

In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 dargestellt. Beide Studien vergleichen die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit TCS zu Placebo in Kombination mit TCS. In beiden Studien war eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie möglich, so dass Patienten je nach Bedarf zusätzliche TCI, schwächere TCS oder eine Therapieeskalation aus stärkeren topischen Präparaten und/oder systemischen Medikamenten (Rescue-Therapie) in Anspruch nehmen konnten.

Im Fließtext der nachfolgenden Ergebnisdiskussion werden die jeweiligen Studienarme zur verbesserten Lesbarkeit nur mit „Tralokinumab + TCS“ bzw. „Placebo + TCS“ bezeichnet, beinhalten dabei jedoch implizit alle patientenindividuellen Anpassungen der Therapie.

In den kommenden Abschnitten des Dossiers werden die folgenden Ergebnisse beider Studien dargestellt:

- Vergleichende Ergebnisse zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Behandlung mit Tralokinumab + TCS zu Placebo + TCS zu Woche 16 (ECZTRA 3 und ECZTRA 7) bzw. Woche 26 (ECZTRA 7).
- Deskriptive Analyse zur Verlängerung des Behandlungsintervalls mit Tralokinumab auf vier Wochen, die laut Fachinformation [13] bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden kann. In der Studie ECZTRA 3 wurde dies durch eine Re-Randomisierung basierend auf klinischem Ansprechen (IGA 0/1 oder EASI75) zu Woche 16 mit einer fortgesetzten Behandlungsphase bis Woche 32 untersucht. Zwar ist hier kein Vergleich mit einem vollständigen Placebo-Kontrollarm mehr gegeben, die Ergebnisse zu Woche 32 werden dennoch deskriptiv dargestellt, da diese zum einen die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tralokinumab belegen und zum anderen die Vergleichbarkeit der beiden Dosierungsintervalle aufzeigen.
- Deskriptive Analyse der Teilpopulation derjenigen Patienten aus der Studie ECZTRA 7, die bereits in der Vergangenheit mit Dupilumab behandelt wurden. Obwohl die Größe der Teilpopulation keine vergleichenden Aussagen erlaubt, deutet sich hier die Wirksamkeit von Tralokinumab in der speziellen Population von Patienten an, die bereits mit einem IL-4/IL-13-Antikörper behandelt wurden und diesen jedoch abgesetzt haben. Auf Grund der vergleichenden Behandlungsdauer von nur 16 Wochen bis zur Re-Randomisierung werden die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs für die Studie ECZTRA 3 nicht gesondert dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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.

4.3.1.3.1 Morbidität: EASI

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 des Endpunkts „EASI“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Der EASI stellt bei der atopischen Dermatitis einen standardisierten, etablierten Hautscore zur Beurteilung der objektiven Krankheitsschwere dar. Der EASI ergibt sich aus der Summe des proportionalen Scores für den Anteil der betroffenen Hautoberfläche je Areal (1 < 10 %; 2 = 10 – 29 %; 3 = 30 – 49 %; 4 = 50 – 69 %; 5 = 70 – 89 % und 6 = 90 – 100%) multipliziert mit der Intensität (0 = keine; 1 = leicht; 2 = mäßig und 3 = stark) der Anzeichen für Erythem, Ödem/Papelbildung, Abschürfungen und Lichenifikation sowie einem fixen Faktor für das betroffene Areal [19]. Maximal ergibt sich dabei ein Wert von 72 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht. Die Erfassung des EASI erfolgte alle zwei Wochen im Rahmen der regelmäßigen Visiten. Der Endpunkt „EASI“ wird operationalisiert als: • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16 • Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline Alle drei dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3; mit folgender Operationalisierung: • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16 und Woche 26 • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16 und Woche 26 • Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline

Alle drei dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline

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 den Endpunkt „EASI“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

Die Auswertung des folgenden Endpunkts erfolgt auf Basis der dargestellten Responder-Analysen mit etablierten und validierten Operationalisierungen. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt. Zusätzlich finden sich deskriptive Daten

zur Wirksamkeit einer vierwöchentlichen Dosierung mit Tralokinumab (ECZTRA 3) sowie der Teilpopulation mit vorheriger Dupilumab-Behandlung (ECZTRA 7).

4.3.1.3.1.1 EASI75

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	141 (56,0)	1,6 [1,21; 2,03] 2,3 [1,46; 3,53] 20,2 [9,77; 30,56]	0,0002
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	45 (35,7)		
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	88 (63,8)	1,3 [1,06; 1,62] 1,9 [1,16; 3,05] 15,3 [3,72; 26,79]	0,0104
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	67 (48,9)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	96 (69,6)	1,3 [1,09; 1,59] 2,1 [1,27; 3,49] 16,8 [5,65; 27,89]	0,0039
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	73 (53,3)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16“, also eine 75%ige Verbesserung im Vergleich zu Baseline, zeigt sich in der Studie ECZTRA 3 ein

signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS ($p = 0,0002$). Mit Tralokinumab + TCS erreichen 56,0 % der Patienten den genannten Endpunkt, unter Placebo + TCS gelingt dies nur bei 35,7 %. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,6 [95 %-KI: 1,21; 2,03]. Patienten, die mit Tralokinumab + TCS behandelt werden, erreichen den Endpunkt EASI75 dementsprechend mit einer 60 % höheren Wahrscheinlichkeit.

Auch die Studie ECZTRA 7 zeigt, sowohl zu Woche 16 als auch Woche 26, einen signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS ($p = 0,0104$ und $p = 0,0039$). Dabei ergeben sich Ansprechraten zu Woche 16 unter Tralokinumab + TCS von 63,8 % und Placebo + TCS von 48,9 %. Diese steigen bis zu Woche 26 auf 69,6 % bzw. 53,3 % weiter an. Damit liegt zu beiden Zeitpunkten ein vergleichbares relatives Risiko von 1,3 [95 %-KI: 1,06; 1,62] und 1,3 [95 %-KI: 1,09; 1,59] vor. Somit zeigt sich, dass die Ergebnisse nach 16 bzw. 26 Wochen Behandlung konsistent sind und der Anteil der Patienten mit EASI75-Ansprechen nach Woche 16 weiter zunimmt.

4.3.1.3.1.2 EASI90

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	83 (32,9)	1,5 [1,05; 2,25] 1,8 [1,08; 2,92] 11,4 [2,13; 20,71]	0,0216
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	27 (21,4)		
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	57 (41,3)	1,5 [1,09; 2,10] 1,9 [1,15; 3,21] 14,2 [3,21; 25,12]	0,0123
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	38 (27,7)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	67 (48,6)	1,4 [1,06; 1,86] 1,8 [1,12; 3,04] 14,1 [2,87; 25,4]	0,0160
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	48 (35,0)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N) ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7). EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Die signifikante Überlegenheit von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ der Studie ECZTRA 3 ($p = 0,0216$). Hier erreichen zu Woche 16 32,9 % der mit Tralokinumab + TCS behandelten Patienten EASI90, während dies im Vergleichsarm nur 21,4 % der Patienten sind. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 1,5 [95 %-KI: 1,05; 2,25] zugunsten von Tralokinumab + TCS.

In der Studie ECZTRA 7 erreichen zu Woche 16 bzw. 26 unter Tralokinumab + TCS 41,3 % bzw. 48,6 % der Patienten den Endpunkt „EASI90“. Unter Placebo + TCS ist dies bei 27,7 % bzw. 35,0 % der Patienten der Fall. Dadurch ergibt sich bei vergleichbaren relativen Risiken (1,5 [95 %-KI: 1,09; 2,10] bzw. 1,4 [95 %-KI: 1,06; 1,86]) jeweils ein signifikanter Vorteil von Tralokinumab + TCS ($p = 0,0123$ bzw. $p = 0,016$).

Somit erreichen in beiden Studien Patienten bei Behandlung mit Tralokinumab den Endpunkt EASI90 mit einer etwa 50 % höheren Wahrscheinlichkeit.

4.3.1.3.1.3 Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline

Die Analyse des Endpunkts „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ bestätigt die Ergebnisse der Responder-Analysen zum Erreichen von EASI75 und EASI90 (siehe folgende Tabelle 4-26). So ist ab Woche 4 ein signifikanter Behandlungsunterschied beider Studienarme der Studie ECZTRA 3 zu erkennen. Nach 16 Wochen Behandlung zeigen die Patienten unter Tralokinumab + TCS eine Verbesserung des EASI-Scores um durchschnittlich -20,91 Punkte, während Patienten im Kontrollarm lediglich eine Verbesserung um -15,34 Punkte erreichen. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von -5,57 [95 %-KI: -7,86; -3,27] Punkten zum Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p < 0,001$). Die resultierende Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,43 [95 %-KI: -0,65; -0,21], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

Ein signifikanter Behandlungsunterschied ist auch in der Studie ECZTRA 7 ab Woche 6 sichtbar. Dabei wird mit Tralokinumab + TCS zu Woche 16 eine Verbesserung des EASI-

Scores um durchschnittlich -26,27 Punkte erreicht, während sich Patienten unter Placebo + TCS im Mittel um -22,59 Punkte verbessern. Nach 26 Wochen Behandlung zeigen die Patienten unter Tralokinumab + TCS eine Verbesserung des EASI um durchschnittlich -27,1 Punkte, während Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung um -23,46 Punkte erreichen. Somit beträgt der mittlere Behandlungsunterschied zum Ende der Behandlungsphase -3,64 [95 %-KI: -5,84; -1,43] Punkte und ist statistisch weiterhin signifikant ($p = 0,001$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,27 [95 %-KI: -0,53; -0,02].

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	252 (100)	28,8 (11,97)		126 (100)	30,4 (12,78)			
Woche 2	251 (99,6)	17,0 (11,25)	-12,02 (0,60)	124 (98,4)	19,8 (12,98)	-10,22 (0,85)	-1,81 [-3,85; 0,23] 0,083	-0,17 [-0,38; 0,05]
Woche 4	247 (98,0)	13,2 (10,47)	-15,87 (0,63)	126 (100)	16,8 (13,62)	-13,10 (0,88)	-2,78 [-4,91; -0,65] 0,011	-0,24 [-0,45; -0,02]
Woche 6	247 (98,0)	10,7 (9,46)	-18,31 (0,60)	125 (99,2)	15,2 (13,41)	-14,69 (0,84)	-3,62 [-5,65; -1,59] < 0,001	-0,31 [-0,53; -0,10]
Woche 8	243 (96,4)	9,3 (8,85)	-19,69 (0,57)	122 (96,8)	13,6 (12,73)	-15,93 (0,8)	-3,77 [-5,70; -1,83] < 0,001	-0,33 [-0,55; -0,11]
Woche 10	237 (94,0)	8,2 (8,42)	-20,66 (0,59)	118 (93,7)	13,9 (13,56)	-15,67 (0,84)	-4,98 [-7,01; -2,96] < 0,001	-0,42 [-0,64; -0,20]
Woche 12	238 (94,4)	8,0 (9,27)	-21,10 (0,61)	119 (94,4)	12,9 (12,82)	-16,63 (0,86)	-4,47 [-6,55; -2,38] < 0,001	-0,36 [-0,59; -0,14]
Woche 14	235 (93,3)	7,7 (9,25)	-21,22 (0,65)	118 (93,7)	13,1 (13,79)	-16,25 (0,91)	-4,97 [-7,17; -2,77] < 0,001	-0,39 [-0,61; -0,17]
Woche 16	241 (95,6)	8,1 (9,15)	-20,91 (0,68)	123 (97,6)	14,1 (14,89)	-15,34 (0,95)	-5,57 [-7,86; -3,27] < 0,001	-0,43 [-0,65; -0,21]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Baseline	138 (100)	32,1 (11,53)		137 (100)	33,8 (13,46)			
Woche 2	138 (100)	19,2 (12,75)	-13,35 (0,87)	137 (100)	20,9 (13,94)	-12,59 (0,87)	-0,76 [-3,17; 1,66] 0,538	-0,07 [-0,31; 0,17]
Woche 4	137 (99,3)	13,1 (10,37)	-19,45 (0,82)	134 (97,8)	15,7 (12,58)	-17,53 (0,82)	-1,92 [-4,21; 0,36] 0,099	-0,17 [-0,41; 0,07]
Woche 6	134 (97,1)	11,2 (9,67)	-21,52 (0,85)	132 (96,4)	14,7 (12,40)	-18,48 (0,85)	-3,04 [-5,41; -0,68] 0,012	-0,25 [-0,49; -0,01]
Woche 8	130 (94,2)	9,6 (8,49)	-23,12 (0,86)	133 (97,1)	14,0 (12,73)	-19,26 (0,86)	-3,86 [-6,25; -1,46] 0,002	-0,30 [-0,54; -0,05]
Woche 10	130 (94,2)	7,6 (7,43)	-25,09 (0,78)	131 (95,6)	12,5 (11,67)	-20,64 (0,78)	-4,45 [-6,63; -2,26] < 0,001	-0,35 [-0,59; -0,10]
Woche 12	128 (92,8)	7,6 (7,85)	-25,24 (0,79)	128 (93,4)	12,0 (11,2)	-21,16 (0,79)	-4,08 [-6,28; -1,88] < 0,001	-0,31 [-0,55; -0,06]
Woche 14	127 (92,0)	7,0 (8,34)	-25,77 (0,85)	126 (92,0)	11,2 (11,57)	-21,94 (0,85)	-3,83 [-6,2; -1,47] 0,002	-0,27 [-0,52; -0,03]
Woche 16	123 (89,1)	6,4 (7,63)	-26,27 (0,83)	124 (90,5)	10,5 (11,42)	-22,59 (0,83)	-3,68 [-5,99; -1,37] 0,002	-0,26 [-0,52; -0,01]
Woche 18	115 (83,3)	5,9 (7,36)	-26,25 (0,83)	116 (84,7)	10,7 (11,52)	-22,41 (0,83)	-3,84 [-6,16; -1,52] 0,001	-0,28 [-0,54; -0,03]
Woche 20	117 (84,8)	5,5 (6,56)	-26,81 (0,84)	107 (78,1)	10,6 (12,56)	-22,69 (0,84)	-4,12 [-6,47; -1,77] < 0,001	-0,30 [-0,57; -0,04]
Woche 22	114 (82,6)	5,0 (5,93)	-27,15 (0,81)	112 (81,8)	10,5 (11,17)	-22,49 (0,81)	-4,66 [-6,92; -2,40] < 0,001	-0,35 [-0,61; -0,08]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 24	117 (84,8)	5,3 (7,21)	-27,02 (0,82)	112 (81,8)	9,9 (11,0)	-22,80 (0,83)	-4,22 [-6,52; -1,91] < 0,001	-0,32 [-0,58; -0,06]
Woche 26	125 (90,6)	5,6 (7,90)	-27,1 (0,79)	118 (86,1)	9,1 (10,14)	-23,46 (0,79)	-3,64 [-5,84; -1,43] 0,001	-0,27 [-0,53; -0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	252 (100)	28,8 (11,97)		126 (100)	30,4 (12,78)			
Woche 16	241 (95,6)	8,1 (9,15)	-20,91 (0,68)	123 (97,6)	14,1 (14,89)	-15,34 (0,95)	-5,57 [-7,86; -3,27] < 0,001	-0,43 [-0,65; -0,21]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	252 (100)	28,8 (11,97)		126 (100)	30,4 (12,78)			
Woche 16	241 (95,6)	8,1 (9,15)	-20,93 (0,67)	123 (97,6)	14,1 (14,89)	-15,43 (0,94)	-5,50 [-7,79; -3,22] < 0,001	-0,43 [-0,64; -0,21]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	138 (100)	32,1 (11,53)		137 (100)	33,8 (13,46)			
Woche 16	123 (89,1)	6,4 (7,63)	-26,27 (0,83)	124 (90,5)	10,5 (11,42)	-22,59 (0,83)	-3,68 [-5,99; -1,37] 0,002	-0,26 [-0,52; -0,01]
Woche 26	125 (90,6)	5,6 (7,90)	-27,1 (0,79)	118 (86,1)	9,1 (10,14)	-23,46 (0,79)	-3,64 [-5,84; -1,43] 0,001	-0,27 [-0,53; -0,02]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	138 (100)	32,1 (11,53)		137 (100)	33,8 (13,46)			
Woche 16	123 (89,1)	6,4 (7,63)	-26,75 (0,84)	124 (90,5)	10,5 (11,42)	-22,89 (0,84)	-3,86 [-6,21; -1,51] 0,001	-0,28 [-0,53; -0,03]
Woche 26	127 (92,0)	5,8 (7,95)	-27,34 (0,76)	121 (88,3)	9,0 (10,05)	-24,33 (0,78)	-3,02 [-5,16; -0,87] 0,006	-0,23 [-0,48; 0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Means</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; N: <i>Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt</i>; SD: <i>Standard Deviation</i> / <i>Standardabweichung</i>; SE: <i>Standard Error</i> / <i>Standardfehler</i>; TCI: <i>Topische Calcineurininhibitoren</i>; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zu der im vorliegenden Dossier dargestellten primären Analyse mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

4.3.1.3.1.4 Ergänzende Analysen: EASI75 und EASI90

Tabelle 4-28: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder ¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Responder ¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, Woche 32					
EASI75 n/N (%)	64/69 (92,8)	60/69 (87,0)	53/95 (55,8)	42/79 (53,2)	32/41 (78,0)
EASI90 n/N (%)	50/69 (72,5)	44/69 (63,8)	33/95 (34,7)	23/79 (29,1)	22/41 (53,7)
Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 32 werden als Non-Responder gewertet ¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung. EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 32 Wochen in der Studie ECZTRA 3 zeigt die hohe Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Dabei ist anzumerken, dass die Patienten innerhalb der Studie auf Basis des Ansprechens nach 16 Wochen, definiert als Erreichen eines IGA 0/1 oder EASI75, re-randomisiert wurden. Im klinischen Alltag fließen zusätzliche Faktoren in diese Entscheidung ein. Grundsätzlich kann laut Fachinformation bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [13].

Weiterhin sprechen bis Woche 32 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und deshalb weitere 16 Wochen in zweiwöchentlichem Intervall mit Tralokinumab behandelt wurden. Dies bestätigt, dass auch

Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren [13] und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

Tabelle 4-29: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)
ECZTRA 7 Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 6; Placebo + TCS: FAS = 8			
EASI75	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	6	6 (100)
	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	8	3 (37,5)
EASI90	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	6	4 (66,7)
	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	8	3 (37,5)
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie wurden als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Auf Grund der geringen Anzahl Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Auf die Angabe von Effektschätzern und p-Wert wird verzichtet, da diese nicht aussagekräftig sind.			
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>			

Ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für die Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung. Auch diese vorbehandelten Patienten können somit von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab profitieren.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Beim EASI handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrades der atopischen Dermatitis [40], dessen Anwendung in nationalen und internationalen Leitlinien [2, 7] empfohlen wird und der im Rahmen der vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erhoben wurde. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „EASI“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 Morbidität: SCORAD

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 des Endpunkts „SCORAD“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Im SCORAD werden zwei durch den Arzt beurteilte Komponenten (A und B) und die Selbsteinschätzung des Patienten (Komponente C) miteinander verrechnet. Dabei beurteilt der Arzt den Anteil der betroffenen Hautoberfläche (in der Regel durch Anwendung der Neunerregel) und Intensität (0 = keine; 1 = leicht; 2 = mäßig und 3 = stark) von sechs Symptomen (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Lichenifikation, Exkorationen sowie Trockenheit). Seitens des Patienten werden die Symptome zu Schlaflosigkeit und Juckreiz im Durchschnitt der letzten drei Tage/Nächte jeweils mittels visueller Analogskala (VAS) (0 = keine Symptome bis 10 = schwerste Symptome) berichtet. Mit Hilfe der Formel $SCORAD = \frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C$ ergibt sich ein Maximalwert von 103 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht. Die Erfassung des SCORAD erfolgte alle zwei Wochen im Rahmen der regelmäßigen Visiten. • Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90 zu Woche 16 • Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung des SCORAD75 und die Veränderung im Vergleich zu Baseline waren dabei im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 zu Woche 16 und Woche 26 • Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90 zu Woche 16 und Woche 26 • Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung des SCORAD75 und die Veränderung im Vergleich zu Baseline waren dabei im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.

SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; SCORAD75: Verbesserung des *Scoring Atopic Dermatitis* um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des *Scoring Atopic Dermatitis* um 90 % im Vergleich zu Baseline

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SCORAD“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

Die Auswertung des folgenden Endpunkts erfolgt auf Basis der dargestellten Responder-Analysen mit etablierten und validierten Operationalisierungen. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt. Zusätzlich finden sich deskriptive Daten

zur Wirksamkeit einer vierwöchentlichen Dosierung mit Tralokinumab (ECZTRA 3) sowie der Teilpopulation mit vorheriger Dupilumab-Behandlung (ECZTRA 7).

4.3.1.3.2.1 SCORAD75

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	60 (23,8)	1,9 [1,12; 3,12] 2,1 [1,17; 3,84] 11,1 [3,16; 18,98]	0,0117
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	16 (12,7)		
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	40 (29,0)	2,4 [1,42; 3,96] 3,0 [1,58; 5,62] 16,9 [7,55; 26,16]	0,0006
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	17 (12,4)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	53 (38,4)	2,1 [1,42; 3,22] 3,0 [1,68; 5,21] 20,6 [10,39; 30,82]	0,0001
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	25 (18,2)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD75: Verbesserung des Scoring Atopic Dermatitis um 75 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids				

Die Auswertung des Endpunkts „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS innerhalb der Studie

ECZTRA 3 nach 16 Wochen ($p = 0,0117$). Dabei erreichen 23,8 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS diesen Endpunkt, während im Kontrollarm nur 12,7 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,12; 3,12] zugunsten von Tralokinumab + TCS.

Dieses Ergebnis wird durch die Studie ECZTRA 7 gestützt, in der nach 16 Wochen 29,0 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS und 12,4 % unter Placebo + TCS den Endpunkt SCORAD75 erreichen ($p = 0,0006$). Die Ansprechraten steigen bis Woche 26 auf 38,4 % bzw. 18,2 % an, wodurch weiterhin ein signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS besteht ($p = 0,0001$). Analog zur gezeigten Responder-Analyse des EASI-Scores bleiben die Effektschätzer in Form des relativen Risikos zwischen den Zeitpunkten nahezu konstant (2,4 [95 %-KI: 1,42; 3,96] zu Woche 16 und 2,1 [95 %-KI: 1,42; 3,22] nach 26 Wochen).

Dementsprechend erreichen in beiden Studien mit Tralokinumab + TCS behandelte Patienten im Vergleich zur Kontrolle etwa doppelt so häufig den SCORAD75.

4.3.1.3.2.2 SCORAD90

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	21 (8,3)	1,3 [0,60; 2,85] 1,3 [0,57; 3,14] 2,0 [-3,46; 7,39]	0,4989
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	8 (6,3)		
ECZTRA 7, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	13 (9,4)	1,9 [0,78; 4,54] 2,0 [0,77; 5,17] 4,5 [-1,61; 10,59]	0,1522
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	7 (5,1)		
ECZTRA 7, Woche 26				
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	21 (15,2)	4,3 [1,66; 10,96] 5,0 [1,80; 13,99] 11,7 [5,02; 18,46]	0,0009
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	5 (3,6)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher				

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SCORAD90: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

In der Studie ECZTRA 3 erreichen nach 16 Wochen Behandlung mit Tralokinumab + TCS 8,3 % der Patienten einen SCORAD90, unter Placebo + TCS gelingt dies 6,3 % der Patienten. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 1,3 [95 %-KI: 0,6; 2,85] ($p = 0,4989$).

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich nach 16 Wochen ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Tralokinumab + TCS, da 9,4 % der Patienten gegenüber 5,1 % der Patienten mit Placebo + TCS den Endpunkt SCORAD90 erreichen. Die Ansprechraten unter Tralokinumab + TCS steigen im Studienverlauf weiter an, so dass nach 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil vorliegt ($p = 0,0009$). Zu diesem Zeitpunkt erreichen 15,2 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS, aber nur noch 3,6 % der Patienten des Kontrollarms den genannten Endpunkt. Somit liegt bei einem relativen Risiko von 4,3 [95 %-KI: 1,66; 10,96] ein deutlicher Vorteil für Tralokinumab + TCS vor, da mit Tralokinumab behandelte Patienten den Endpunkt SCORAD90 im Vergleich zur Kontrolle etwa viermal so häufig erreichen.

4.3.1.3.2.3 Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline

Die Analyse des Endpunkts „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ der Studie ECZTRA 3 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS über den gesamten Studienverlauf (siehe folgende Tabelle 4-34). Zu Woche 16 zeigt sich unter Tralokinumab + TCS im Mittel eine Verbesserung des SCORAD um -37,38 Punkte, während unter Placebo + TCS eine Verbesserung um lediglich -26,87 Punkte erreicht wird. Daraus resultiert ein mittlerer Behandlungsunterschied von -10,5 [95 %-KI: -14,7; -6,31] Punkten ($p < 0,001$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,51 [95 %-KI: -0,73; -0,29], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

In der Studie ECZTRA 7 liegt ebenfalls über den gesamten Studienverlauf durchgehend ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS vor. Dabei ist die Verbesserung des SCORAD-Wertes zu Woche 16 unter

Tralokinumab + TCS (-42,64 Punkte) im Mittel etwa -8,81 [95 %-KI: -13,1; -4,53] Punkte ($p < 0,001$) höher als unter Placebo (-33,83 Punkte). Der mittlere Behandlungsunterschied zu Woche 26 beträgt -9,85 [95 %-KI: -14,1; -5,58] Punkte ($p < 0,001$), wobei Patienten unter Tralokinumab + TCS eine Verbesserung von durchschnittlich -45,88 Punkten aufweisen. Daraus ergibt sich eine Effektstärke nach Hedges' g von -0,51 [95 %-KI: -0,76; -0,25], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	252 (100)	67,0 (13,26)		126 (100)	68,9 (13,19)			
Woche 2	250 (99,2)	46,5 (16,69)	-20,64 (0,93)	124 (98,4)	51,4 (17,14)	-16,78 (1,33)	-3,86 [-7,05; -0,67] 0,018	-0,25 [-0,46; -0,03]
Woche 4	246 (97,6)	40,1 (16,71)	-26,91 (1,02)	126 (100)	46,6 (20,16)	-21,71 (1,44)	-5,20 [-8,67; -1,73] 0,003	-0,31 [-0,52; -0,09]
Woche 6	247 (98,0)	35,7 (16,22)	-31,13 (1,02)	125 (99,2)	43,6 (20,47)	-24,73 (1,43)	-6,40 [-9,85; -2,94] < 0,001	-0,38 [-0,60; -0,16]
Woche 8	243 (96,4)	32,7 (16,17)	-34,11 (1,00)	122 (96,8)	41,9 (19,17)	-25,96 (1,42)	-8,14 [-11,6; -4,72] < 0,001	-0,48 [-0,70; -0,26]
Woche 10	236 (93,7)	30,2 (16,85)	-36,32 (1,09)	118 (93,7)	40,4 (20,53)	-27,31 (1,54)	-9,01 [-12,7; -5,29] < 0,001	-0,49 [-0,71; -0,26]
Woche 12	238 (94,4)	29,4 (17,23)	-37,57 (1,14)	119 (94,4)	39,6 (21,65)	-28,17 (1,61)	-9,40 [-13,3; -5,52] < 0,001	-0,49 [-0,71; -0,26]
Woche 14	235 (93,3)	28,5 (18,20)	-38,06 (1,20)	118 (93,7)	38,8 (22,39)	-28,69 (1,69)	-9,37 [-13,4; -5,29] < 0,001	-0,47 [-0,69; -0,24]
Woche 16	241 (95,6)	29,4 (18,62)	-37,38 (1,23)	122 (96,8)	40,9 (23,52)	-26,87 (1,73)	-10,5 [-14,7; -6,31] < 0,001	-0,51 [-0,73; -0,29]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Baseline	138 (100)	70,2 (12,05)		137 (100)	70,8 (12,84)			
Woche 2	138 (100)	49,3 (18,19)	-21,10 (1,35)	137 (100)	53,4 (17,62)	-17,24 (1,35)	-3,86 [-7,63; -0,10] 0,045	-0,24 [-0,47; 0,00]
Woche 4	137 (99,3)	39,1 (17,64)	-31,03 (1,44)	134 (97,8)	43,8 (18,34)	-26,27 (1,45)	-4,75 [-8,78; -0,72] 0,021	-0,27 [-0,51; -0,03]
Woche 6	134 (97,1)	35,8 (16,64)	-34,50 (1,46)	132 (96,4)	43,4 (18,92)	-26,77 (1,47)	-7,73 [-11,80; -3,65] < 0,001	-0,42 [-0,66; -0,18]
Woche 8	130 (94,2)	33,4 (16,98)	-36,70 (1,54)	133 (97,1)	41,6 (20,09)	-28,64 (1,53)	-8,06 [-12,30; -3,78] < 0,001	-0,42 [-0,66; -0,18]
Woche 10	130 (94,2)	31,4 (18,19)	-38,53 (1,60)	131 (95,6)	39,3 (19,95)	-30,76 (1,60)	-7,77 [-12,20; -3,32] < 0,001	-0,38 [-0,63; -0,14]
Woche 12	128 (92,8)	30,5 (17,66)	-39,44 (1,51)	128 (93,4)	38,6 (18,22)	-31,63 (1,51)	-7,81 [-12,00; -3,61] < 0,001	-0,41 [-0,65; -0,16]
Woche 14	127 (92,0)	28,3 (17,87)	-41,16 (1,61)	126 (92,0)	36,0 (19,61)	-34,24 (1,62)	-6,92 [-11,40; -2,43] 0,003	-0,34 [-0,59; -0,09]
Woche 16	123 (89,1)	27,0 (16,90)	-42,64 (1,54)	124 (90,5)	36,3 (18,78)	-33,83 (1,54)	-8,81 [-13,10; -4,53] < 0,001	-0,45 [-0,70; -0,19]
Woche 18	115 (83,3)	25,1 (15,97)	-43,39 (1,63)	116 (84,7)	36,8 (19,98)	-33,08 (1,63)	-10,31 [-14,90; -5,76] < 0,001	-0,52 [-0,78; -0,25]
Woche 20	117 (84,8)	25,6 (16,83)	-43,31 (1,59)	107 (78,1)	35,7 (19,63)	-34,01 (1,61)	-9,31 [-13,80; -4,84] < 0,001	-0,48 [-0,75; -0,21]
Woche 22	114 (82,6)	23,3 (14,77)	-44,79 (1,63)	112 (81,8)	35,6 (20,27)	-34,12 (1,64)	-10,67 [-15,20; -6,11] < 0,001	-0,54 [-0,80; -0,27]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 24	117 (84,8)	23,3 (15,61)	-45,32 (1,59)	112 (81,8)	34,6 (19,86)	-34,63 (1,61)	-10,70 [-15,20; -6,24] < 0,001	-0,55 [-0,81; -0,29]
Woche 26	125 (90,6)	23,8 (16,51)	-45,88 (1,53)	118 (86,1)	33,1 (18,32)	-36,02 (1,54)	-9,85 [-14,10; -5,58] < 0,001	-0,51 [-0,76; -0,25]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standard Deviation / Standardabweichung; SE: Standard Error / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	252 (100)	67,0 (13,26)		126 (100)	68,9 (13,19)			
Woche 16	241 (95,6)	29,4 (18,62)	-37,38 (1,23)	122 (96,8)	40,9 (23,52)	-26,87 (1,73)	-10,50 [-14,70; -6,31] < 0,001	-0,51 [-0,73; -0,29]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	252 (100)	67,0 (13,26)		126 (100)	68,9 (13,19)			
Woche 16	241 (95,6)	29,4 (18,62)	-37,74 (1,24)	122 (96,8)	40,9 (23,52)	-26,93 (1,75)	-10,81 [-15,00; -6,58] < 0,001	-0,53 [-0,75; -0,31]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	138 (100)	70,2 (12,05)		137 (100)	70,8 (12,84)			
Woche 16	123 (89,1)	27,0 (16,9)	-42,64 (1,54)	124 (90,5)	36,3 (18,78)	-33,83 (1,54)	-8,81 [-13,10; -4,53] < 0,001	-0,45 [-0,70; -0,19]
Woche 26	125 (90,6)	23,8 (16,51)	-45,88 (1,53)	118 (86,1)	33,1 (18,32)	-36,02 (1,54)	-9,85 [-14,10; -5,58] < 0,001	-0,51 [-0,76; -0,25]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	138 (100)	70,2 (12,05)		137 (100)	70,8 (12,84)			
Woche 16	123 (89,1)	27,0 (16,9)	-43,61 (1,55)	124 (90,5)	36,3 (18,78)	-34,36 (1,54)	-9,25 [-13,60; -4,94] < 0,001	-0,47 [-0,72; -0,22]
Woche 26	127 (92,0)	24,1 (16,65)	-46,62 (1,5)	121 (88,3)	33,4 (18,31)	-37,26 (1,53)	-9,36 [-13,60; -5,13] < 0,001	-0,48 [-0,73; -0,23]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.4 Ergänzende Analysen: SCORAD75 und SCORAD90

Tabelle 4-36: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 bzw. SCORAD90 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder ¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Responder ¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, Woche 32					
SCORAD75 n/N (%)	40/69 (58,0)	33/69 (47,8)	17/95 (17,9)	12/79 (15,2)	14/41 (34,1)
SCORAD90 n/N (%)	19/69 (27,5)	10/69 (14,5)	6/95 (6,3)	3/79 (3,8)	7/41 (17,1)
Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 32 werden als Non-Responder gewertet ¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung. EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 32 Wochen in der Studie ECZTRA 3 zeigt die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Dabei ist anzumerken, dass die Patienten innerhalb der Studie auf Basis des Ansprechens nach 16 Wochen, definiert als Erreichen eines IGA 0/1 oder EASI75, re-randomisiert wurden. Im klinischen Alltag fließen zusätzliche Faktoren in diese Entscheidung ein. Grundsätzlich kann laut Fachinformation bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [13].

Weiterhin sprechen bis Woche 32 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und deshalb weitere 16 Wochen in zweiwöchentlichem Intervall mit Tralokinumab behandelt wurden. Dies bestätigt, dass auch

Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren [13] und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

Tabelle 4-37: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Erreichen von SCORAD75 bzw. SCORAD90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)
ECZTRA 7 Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 6; Placebo + TCS: FAS = 8			
SCORAD75	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	6	4 (66,7)
	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	8	1 (12,5)
SCORAD90	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	6	2 (33,3)
	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	8	1 (12,5)
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie wurden als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Auf Grund der geringen Anzahl Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Auf die Angabe von Effektschätzern und p-Wert wird verzichtet, da diese nicht aussagekräftig sind.			
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD75: Verbesserung des Scoring Atopic Dermatitis um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des Scoring Atopic Dermatitis um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids			

Ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für die Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung. Auch diese vorbehandelten Patienten können somit von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab profitieren.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Beim SCORAD handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrades der atopischen Dermatitis [20], dessen Anwendung in nationalen und internationalen Leitlinien [2, 7] empfohlen wird und der im Rahmen der vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erhoben wurde. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „SCORAD“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.3 Morbidität: Juckreiz

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Juckreiz“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Juckreiz gilt als eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, und wird von Patienten oft als quälend oder fast unerträglich beschrieben [7, 8]. Im Rahmen der Studie erfolgte die Erfassung des schlimmsten täglichen Juckreizes mit Hilfe eines täglich auszufüllenden eDiary. Dabei wird die Intensität des schlimmsten Juckreizes der vergangenen 24 Stunden mit Hilfe einer NRS von 0 (kein Juckreiz) bis 10 Punkten (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) erfasst. Die Auswertung erfolgt als wöchentlicher Durchschnittswert. • Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) Alle drei dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 und Woche 26 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte zu Woche 16 und Woche 26 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Die Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline waren im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert ≥ 4 bzw. ≥ 3 Punkten aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten. NRS: Numerische Rating-Skala

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Juckreiz“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt entweder das Full-Analysis-Set bzw. für die Responder-Analysen diejenigen Patienten dar, die zu Baseline einen Wert oberhalb des geforderten Schwellenwertes aufwiesen und die entsprechende Verbesserung somit erreichen konnten. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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

Die Auswertung des folgenden Endpunkts erfolgt auf Basis der dargestellten Responder-Analysen mit etablierten und validierten Operationalisierungen. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt. Zusätzlich finden sich deskriptive Daten zur Wirksamkeit einer vierwöchentlichen Dosierung mit Tralokinumab (ECZTRA 3) sowie der Teilpopulation mit vorheriger Dupilumab-Behandlung (ECZTRA 7).

4.3.1.3.3.1 Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N ¹	n (%) ²	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ³
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	249	115 (46,2)	1,3 [0,97; 1,65] 1,5 [0,96; 2,32] 9,7 [-0,74; 20,16]	0,0738
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	46 (36,5)		
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	134	62 (46,3)	1,3 [0,95; 1,69] 1,5 [0,92; 2,44] 9,7 [-1,99; 21,41]	0,1068
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	135	49 (36,3)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	134	64 (47,8)	1,2 [0,92; 1,60] 1,4 [0,87; 2,29] 8,3 [-3,43; 20,09]	0,1650
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	135	53 (39,3)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert ≥ 4 Punkten in der Skala für den schlimmsten Juckreiz aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
² Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				

Studienarm	N ¹	n (%) ²	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ³
³ Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7). FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Bei Auswertung des Endpunkts „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ der Studie ECZTRA 3 zeigt sich ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS, da 46,2 % der Patienten im Vergleich zu 36,5 % unter Placebo + TCS ein Ansprechen zeigen. Dieser Vorteil ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,0738$), das relative Risiko beträgt 1,3 [95 %-KI: 0,97; 1,65].

Auch die Studie ECZTRA 7 zeigt für diesen Endpunkt einen numerischen, aber keinen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS. So weisen nach 16 Wochen 46,3 % der Patienten unter Behandlung mit Tralokinumab + TCS gegenüber 36,3 % der Patienten unter Placebo + TCS eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf, das relative Risiko beträgt 1,3 [95 %-KI: 0,95; 1,69] ($p = 0,1068$). Ähnliche Ergebnisse werden nach 26 Wochen Behandlung erreicht, da 47,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS und 39,3 % der Placebo + TCS-Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,2 [95 %-KI: 0,92; 1,6] ($p = 0,165$) zugunsten von Tralokinumab + TCS.

4.3.1.3.3.2 Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N ¹	n (%) ²	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ³
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	251	153 (61,0)	1,4 [1,12; 1,74] 2,0 [1,30; 3,10] 17,4 [6,78; 27,98]	0,0014
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	55 (43,7)		

Studienarm	N ¹	n (%) ²	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ³
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	137	85 (62,0)	1,2 [0,99; 1,51] 1,6 [0,98; 2,55] 11,3 [-0,46; 23,02]	0,0614
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	136	69 (50,7)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	137	86 (62,8)	1,3 [1,08; 1,67] 1,9 [1,19; 3,16] 16,0 [4,45; 27,6]	0,0078
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	136	64 (47,1)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert ≥ 3 Punkten in der Skala für den schlimmsten Juckreiz aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
² Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
³ Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator´s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids				

Die Anwendung des zweiten präspezifizierten Schwellenwertes der Studie ECZTRA 3, einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes im wöchentlichen Durchschnitt von ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Baseline, zeigt einen signifikanten Vorteil von Tralokinumab + TCS ($p = 0,0014$). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt ist auch dieser Schwellenwert als klinisch bedeutsam und patientenrelevant zu werten. Somit wird für fast zwei Drittel der mit Tralokinumab + TCS behandelten Patienten (61,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes erreicht, unter Placebo + TCS gelingt dies nur bei 43,7 % der Patienten. Das relative Risiko beträgt hier 1,4 [95 %-KI: 1,12; 1,74] zugunsten von Tralokinumab + TCS.

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich zu Woche 16 ein Ansprechen unter Tralokinumab + TCS bei 62,0 % der Patienten, während dieses im Kontrollarm bei 50,7 % liegt. Die statistische Signifikanz wird mit einem relativen Risiko von 1,2 [95 %-KI: 0,99; 1,51] knapp verfehlt ($p = 0,0614$). Während die Ansprechrate unter Tralokinumab + TCS zu Woche 26 mit 62,8 % unverändert hoch bleibt fällt diese im Placebo + TCS-Arm auf 47,1 % ab. Die statistische

Signifikanz wird zu diesem Zeitpunkt mit einem relativen Risiko von 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,67] erreicht ($p = 0,0078$).

Somit erreichen Patienten in beiden Studien durch Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zur Kontrolle mit einer etwa 30 % – 40 % höheren Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes.

4.3.1.3.3 Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Die Analyse des kontinuierlichen Endpunkts „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ bestätigt die Auswertungen der Responder-Analysen (siehe folgende Tabelle 4-42). So ist in der Studie ECZTRA 3 ab Woche 3 ein statistisch signifikanter Unterschied von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zu erkennen, der zu Woche 16 in einem Behandlungsunterschied von -1,19 [95 %-KI: -1,7; -0,69] Punkten ($p < 0,001$) resultiert. Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,49 [95 %-KI: -0,72; -0,26], daher ist von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen.

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich ab Woche 4 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS. Nach 16 Wochen beträgt dieser -0,85 [95 %-KI: -1,36; -0,35] Punkte ($p < 0,001$). Zum Ende der Behandlung nach 26 Wochen ist dieser Behandlungsunterschied auf -0,96 [95 %-KI: -1,47; -0,45] Punkte angewachsen ($p < 0,001$), wobei die Effektstärke nach Hedges' g -0,41 [95 %-KI: -0,67; -0,15] beträgt.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3²								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	251 (99,6)	7,7 (1,51)		126 (100)	7,9 (1,49)			
Woche 1	248 (98,4)	6,2 (1,9)	-1,50 (0,09)	125 (99,2)	6,5 (1,78)	-1,28 (0,13)	-0,22 [-0,54; 0,10] 0,172	-0,14 [-0,36; 0,07]
Woche 2	245 (97,2)	5,5 (2,23)	-2,19 (0,12)	126 (100)	6,0 (2,11)	-1,79 (0,17)	-0,39 [-0,81; 0,02] 0,065	-0,20 [-0,41; 0,02]
Woche 3	243 (96,4)	5,0 (2,26)	-2,65 (0,13)	125 (99,2)	5,8 (2,18)	-1,97 (0,18)	-0,68 [-1,12; -0,25] 0,002	-0,32 [-0,54; -0,11]
Woche 4	244 (96,8)	4,8 (2,29)	-2,93 (0,13)	120 (95,2)	5,5 (2,39)	-2,30 (0,19)	-0,63 [-1,09; -0,17] 0,007	-0,29 [-0,50; -0,07]
Woche 5	238 (94,4)	4,5 (2,21)	-3,18 (0,14)	118 (93,7)	5,2 (2,42)	-2,60 (0,19)	-0,58 [-1,04; -0,11] 0,015	-0,26 [-0,48; -0,04]
Woche 6	239 (94,8)	4,3 (2,23)	-3,29 (0,14)	122 (96,8)	5,1 (2,50)	-2,66 (0,20)	-0,63 [-1,10; -0,15] 0,01	-0,27 [-0,49; -0,05]
Woche 7	231 (91,7)	4,2 (2,27)	-3,48 (0,14)	116 (92,1)	4,9 (2,48)	-2,73 (0,20)	-0,75 [-1,23; -0,26] 0,002	-0,32 [-0,55; -0,10]
Woche 8	227 (90,1)	4,0 (2,31)	-3,61 (0,15)	116 (92,1)	4,9 (2,49)	-2,76 (0,20)	-0,85 [-1,34; -0,35] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,13]
Woche 9	235 (93,3)	3,9 (2,24)	-3,75 (0,14)	116 (92,1)	4,9 (2,53)	-2,83 (0,20)	-0,93 [-1,40; -0,45] < 0,001	-0,40 [-0,62; -0,17]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 10	235 (93,3)	3,8 (2,27)	-3,81 (0,15)	114 (90,5)	4,8 (2,56)	-2,9 (0,21)	-0,91 [-1,40; -0,41] < 0,001	-0,37 [-0,60; -0,15]
Woche 11	231 (91,7)	3,6 (2,19)	-4,01 (0,14)	115 (91,3)	4,8 (2,54)	-2,9 (0,20)	-1,12 [-1,61; -0,63] < 0,001	-0,46 [-0,69; -0,23]
Woche 12	234 (92,9)	3,7 (2,15)	-3,96 (0,14)	115 (91,3)	4,7 (2,55)	-2,92 (0,20)	-1,04 [-1,53; -0,55] < 0,001	-0,43 [-0,66; -0,21]
Woche 13	233 (92,5)	3,6 (2,19)	-4,12 (0,14)	115 (91,3)	4,8 (2,53)	-2,94 (0,20)	-1,18 [-1,67; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,71; -0,26]
Woche 14	223 (88,5)	3,6 (2,20)	-4,04 (0,15)	116 (92,1)	4,7 (2,57)	-2,92 (0,21)	-1,12 [-1,62; -0,62] < 0,001	-0,45 [-0,68; -0,23]
Woche 15	225 (89,3)	3,5 (2,20)	-4,10 (0,15)	114 (90,5)	4,8 (2,59)	-2,95 (0,21)	-1,14 [-1,64; -0,64] < 0,001	-0,47 [-0,70; -0,24]
Woche 16	226 (89,7)	3,5 (2,21)	-4,11 (0,15)	112 (88,9)	4,7 (2,59)	-2,92 (0,21)	-1,19 [-1,70; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
ECZTRA 7³								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	137 (99,3)	7,3 (1,45)		136 (99,3)	7,5 (1,37)			
Woche 1	136 (98,6)	6,0 (1,78)	-1,22 (0,18)	135 (98,5)	6,3 (1,69)	-1,12 (0,18)	-0,10 [-0,60; 0,40] 0,699	-0,07 [-0,31; 0,16]
Woche 2	132 (95,7)	5,4 (2,11)	-1,92 (0,18)	134 (97,8)	5,8 (1,97)	-1,67 (0,18)	-0,24 [-0,74; 0,26] 0,338	-0,14 [-0,38; 0,10]
Woche 3	131 (94,9)	4,8 (2,08)	-2,53 (0,18)	133 (97,1)	5,3 (2,17)	-2,11 (0,18)	-0,42 [-0,92; 0,08] 0,097	-0,21 [-0,46; 0,03]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 4	133 (96,4)	4,4 (2,14)	-2,87 (0,18)	130 (94,9)	5,1 (2,25)	-2,29 (0,18)	-0,58 [-1,08; -0,08] 0,023	-0,29 [-0,53; -0,04]
Woche 5	129 (93,5)	4,2 (2,15)	-3,16 (0,18)	131 (95,6)	4,9 (2,37)	-2,53 (0,18)	-0,63 [-1,13; -0,13] 0,014	-0,30 [-0,54; -0,06]
Woche 6	129 (93,5)	4,2 (2,16)	-3,15 (0,18)	130 (94,9)	4,8 (2,35)	-2,55 (0,18)	-0,61 [-1,11; -0,10] 0,018	-0,29 [-0,53; -0,04]
Woche 7	128 (92,8)	4,0 (2,13)	-3,38 (0,18)	129 (94,2)	4,7 (2,24)	-2,69 (0,18)	-0,69 [-1,19; -0,19] 0,007	-0,32 [-0,57; -0,07]
Woche 8	125 (90,6)	3,7 (2,10)	-3,65 (0,18)	127 (92,7)	4,7 (2,32)	-2,69 (0,18)	-0,96 [-1,46; -0,46] < 0,001	-0,45 [-0,70; -0,20]
Woche 9	127 (92,0)	3,6 (2,10)	-3,71 (0,18)	127 (92,7)	4,6 (2,37)	-2,76 (0,18)	-0,95 [-1,45; -0,45] < 0,001	-0,44 [-0,69; -0,19]
Woche 10	122 (88,4)	3,6 (2,11)	-3,70 (0,18)	125 (91,2)	4,5 (2,42)	-2,84 (0,18)	-0,87 [-1,37; -0,36] < 0,001	-0,40 [-0,65; -0,15]
Woche 11	126 (91,3)	3,5 (2,15)	-3,76 (0,18)	128 (93,4)	4,4 (2,41)	-3,03 (0,18)	-0,73 [-1,23; -0,23] 0,004	-0,33 [-0,58; -0,09]
Woche 12	121 (87,7)	3,5 (2,08)	-3,82 (0,18)	123 (89,8)	4,4 (2,36)	-2,99 (0,18)	-0,83 [-1,33; -0,32] 0,001	-0,37 [-0,62; -0,12]
Woche 13	120 (87,0)	3,3 (2,06)	-3,92 (0,18)	116 (84,7)	4,3 (2,38)	-3,05 (0,18)	-0,87 [-1,38; -0,37] < 0,001	-0,39 [-0,65; -0,14]
Woche 14	123 (89,1)	3,4 (2,13)	-3,85 (0,18)	123 (89,8)	4,2 (2,38)	-3,11 (0,18)	-0,74 [-1,25; -0,24] 0,004	-0,33 [-0,59; -0,08]
Woche 15	123 (89,1)	3,4 (2,11)	-3,93 (0,18)	123 (89,8)	4,2 (2,31)	-3,17 (0,18)	-0,76 [-1,26; -0,25] 0,003	-0,34 [-0,59; -0,09]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 16	122 (88,4)	3,4 (2,05)	-3,95 (0,18)	121 (88,3)	4,2 (2,29)	-3,09 (0,18)	-0,85 [-1,36; -0,35] < 0,001	-0,39 [-0,64; -0,13]
Woche 17	121 (87,7)	3,4 (2,13)	-3,93 (0,18)	121 (88,3)	4,3 (2,46)	-3,09 (0,18)	-0,84 [-1,35; -0,34] 0,001	-0,37 [-0,63; -0,12]
Woche 18	123 (89,1)	3,3 (2,12)	-3,96 (0,18)	120 (87,6)	4,4 (2,51)	-3,04 (0,18)	-0,93 [-1,43; -0,42] < 0,001	-0,40 [-0,66; -0,15]
Woche 19	117 (84,8)	3,1 (2,11)	-4,16 (0,18)	119 (86,9)	4,3 (2,65)	-3,09 (0,18)	-1,07 [-1,58; -0,57] < 0,001	-0,45 [-0,71; -0,19]
Woche 20	118 (85,5)	3,0 (2,02)	-4,13 (0,18)	120 (87,6)	4,3 (2,68)	-3,08 (0,18)	-1,05 [-1,56; -0,54] < 0,001	-0,44 [-0,70; -0,18]
Woche 21	115 (83,3)	3,0 (1,94)	-4,22 (0,18)	118 (86,1)	4,2 (2,59)	-3,21 (0,18)	-1,01 [-1,52; -0,50] < 0,001	-0,43 [-0,69; -0,17]
Woche 22	116 (84,1)	3,0 (1,90)	-4,23 (0,18)	120 (87,6)	4,2 (2,64)	-3,23 (0,18)	-1,01 [-1,51; -0,50] < 0,001	-0,42 [-0,68; -0,17]
Woche 23	114 (82,6)	3,0 (1,94)	-4,23 (0,18)	120 (87,6)	4,1 (2,62)	-3,28 (0,18)	-0,95 [-1,46; -0,44] < 0,001	-0,40 [-0,66; -0,14]
Woche 24	112 (81,2)	2,9 (1,92)	-4,28 (0,18)	120 (87,6)	4,1 (2,52)	-3,26 (0,18)	-1,02 [-1,53; -0,51] < 0,001	-0,43 [-0,69; -0,17]
Woche 25	115 (83,3)	2,9 (1,90)	-4,34 (0,18)	114 (83,2)	3,8 (2,46)	-3,46 (0,18)	-0,88 [-1,39; -0,37] < 0,001	-0,38 [-0,65; -0,12]
Woche 26	118 (85,5)	3,0 (1,91)	-4,28 (0,18)	112 (81,8)	3,9 (2,49)	-3,32 (0,18)	-0,96 [-1,47; -0,45] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.								

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² ECZTRA 3: Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. ³ ECZTRA 7: Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix liefert für diesen Endpunkt auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten keine Ergebnisse innerhalb einer akzeptablen Laufzeit von einer Stunde. Daher werden für diesen Endpunkt die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i> -Struktur, mit vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Im Vergleich verschiedener anderer Endpunkte zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i> -Struktur und unstrukturierter Kovarianzmatrix, so dass dieses Vorgehen adäquat erscheint [83]. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	251 (99,6)	7,7 (1,51)		126 (100)	7,9 (1,49)			
Woche 16	226 (89,7)	3,5 (2,21)	-4,11 (0,15)	112 (88,9)	4,7 (2,59)	-2,92 (0,21)	-1,19 [-1,70; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	251 (99,6)	7,7 (1,51)		126 (100)	7,9 (1,49)			
Woche 16	226 (89,7)	3,5 (2,21)	-4,13 (0,15)	112 (88,9)	4,7 (2,59)	-3,03 (0,21)	-1,10 [-1,61; -0,58] < 0,001	-0,45 [-0,68; -0,22]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM (compound symmetry)⁴								
Baseline	137 (99,3)	7,3 (1,45)		136 (99,3)	7,5 (1,37)			
Woche 16	122 (88,4)	3,4 (2,05)	-3,95 (0,18)	121 (88,3)	4,2 (2,29)	-3,09 (0,18)	-0,85 [-1,36; -0,35] < 0,001	-0,39 [-0,64; -0,13]
Woche 26	118 (85,5)	3,0 (1,91)	-4,28 (0,18)	112 (81,8)	3,9 (2,49)	-3,32 (0,18)	-0,96 [-1,47; -0,45] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	137 (99,3)	7,3 (1,45)		136 (99,3)	7,5 (1,37)			
Woche 16	124 (89,9)	3,3 (2,05)	-3,98 (0,19)	123 (89,8)	4,2 (2,30)	-3,21 (0,19)	-0,77 [-1,30; -0,24] 0,004	-0,35 [-0,6; -0,10]
Woche 26	122 (88,4)	3,0 (1,94)	-4,31 (0,20)	117 (85,4)	3,9 (2,53)	-3,47 (0,20)	-0,84 [-1,41; -0,28] 0,004	-0,36 [-0,62; -0,10]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ⁴ ECZTRA 7: Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix liefert für diesen Endpunkt auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten keine Ergebnisse innerhalb einer akzeptablen Laufzeit von einer Stunde. Daher werden für diesen Endpunkt die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur, mit vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Im Vergleich verschiedener anderer Endpunkte zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur und unstrukturierter Kovarianzmatrix, so dass dieses Vorgehen adäquat erscheint [83]. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: Standard Deviation / Standardabweichung; SE: Standard Error / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

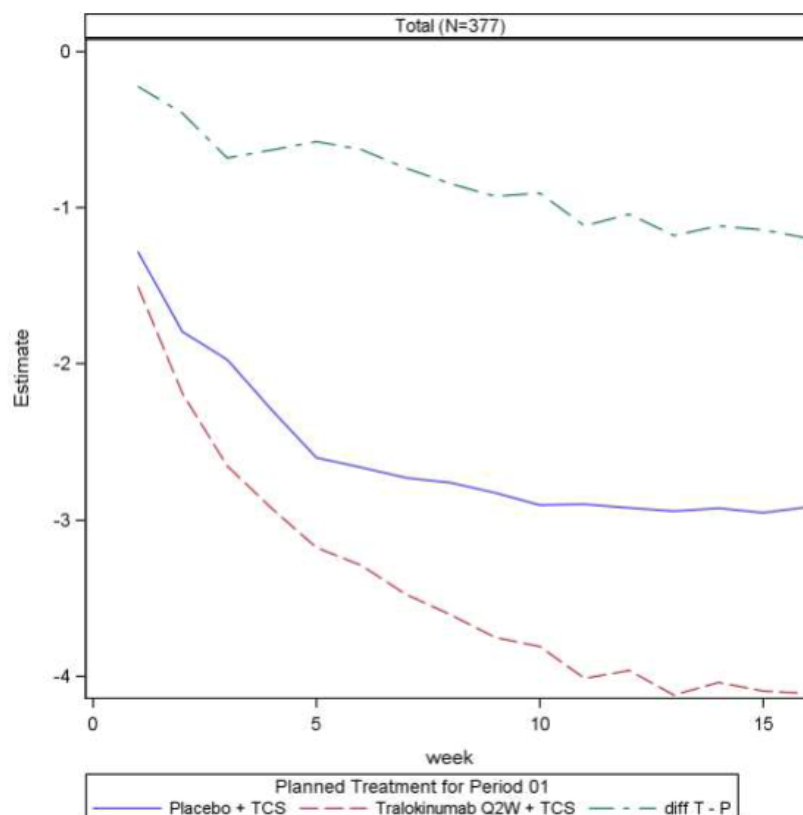


Abbildung 4: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

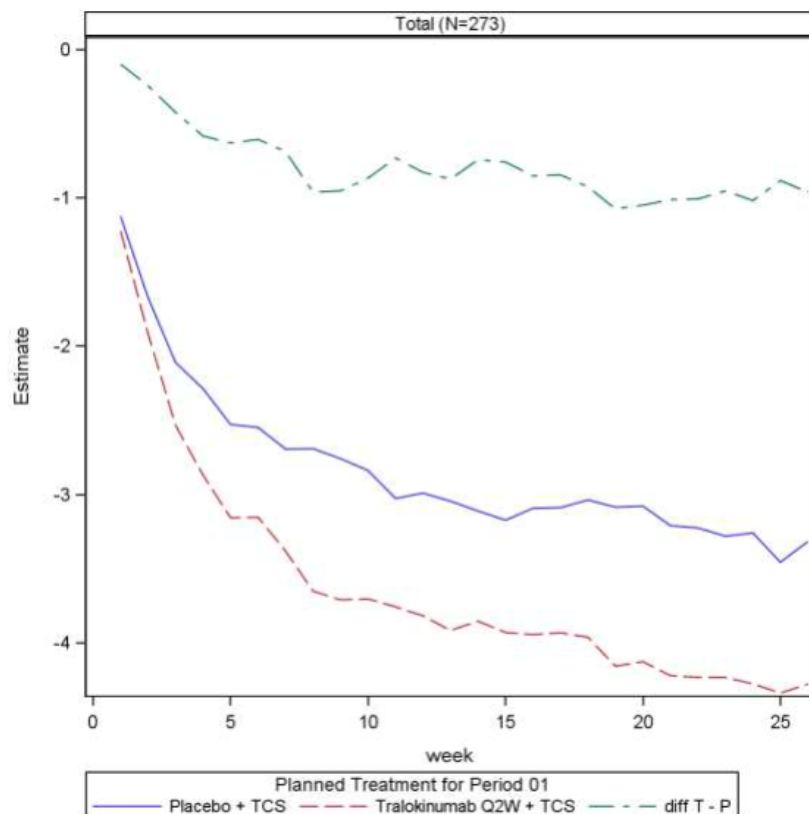


Abbildung 5: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit *Compound-Symmetry*-Struktur und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 4 und Abbildung 5) verdeutlichen die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS, wobei sich die Kurven bereits in den ersten Wochen deutlich und dauerhaft trennen.

4.3.1.3.3.4 Ergänzende Analysen: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte

Tabelle 4-44: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder ¹		Tralokinumab + TCS Non- Responder ¹	Placebo + TCS Non- Responder ¹	Placebo + TCS Responder ¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, Woche 32					
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt					
≥ 3 Punkte n/N (%)	58/69 (84,1)	50/69 (72,5)	45/95 (47,4)	44/79 (55,7)	28/41 (68,3)
≥ 4 Punkte n/N (%)	48/69 (69,6)	41/69 (59,4)	37/95 (38,9)	34/79 (43,0)	21/41 (51,2)
Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 32 werden als Non-Responder gewertet.					
¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.					
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 32 Wochen in der Studie ECZTRA 3 zeigt die hohe Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Dabei ist anzumerken, dass die Patienten innerhalb der Studie auf Basis des Ansprechens nach 16 Wochen, definiert als Erreichen eines IGA 0/1 oder EASI75, re-randomisiert wurden. Im klinischen Alltag fließen zusätzliche Faktoren in diese Entscheidung ein. Grundsätzlich kann laut Fachinformation bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [13].

Weiterhin sprechen bis Woche 32 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und deshalb weitere 16 Wochen in zweiwöchentlichem Intervall mit Tralokinumab behandelt wurden. Dies bestätigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren [13] und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

Tabelle 4-45: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)
ECZTRA 7 Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 6; Placebo + TCS: FAS = 8			
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte	Tralokinumab + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	6	4 (66,7)
	Placebo + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	8	4 (50,0)
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte	Tralokinumab + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	6	3 (50,0)
	Placebo + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	8	3 (37,5)
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie wurden als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Auf Grund der geringen Anzahl Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Auf die Angabe von Effektschätzern und p-Wert wird verzichtet, da diese nicht aussagekräftig sind.			
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids			

Ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für die Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung. Auch diese vorbehandelten Patienten können somit von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab profitieren.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Die Erfassung von Juckreiz mittels NRS gilt als etabliertes und validiertes Messinstrument im Kontext der atopischen Dermatitis [47, 48] und wurde im Rahmen der vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erhoben. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „Juckreizes“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.4 Morbidität: Schlafstörungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schlafstörungen“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Schlafstörungen und Schlaflosigkeit (oft auf Grund des Juckreizes) sind häufige Symptome der atopischen Dermatitis und haben daher großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patienten [42, 51-54]. Analog zum Endpunkt „Juckreiz“ erfolgte die Erfassung/Einschätzung täglich durch den Patienten im eDiary. Dabei wird mit Hilfe einer NRS erfasst, wie stark der Schlaf der vergangenen Nacht durch das Ekzem des Patienten beeinflusst wurde. Die NRS reicht dabei von 0 (nicht beeinflusst) bis 10 Punkten (vollständig beeinflusst) erfasst. Die Auswertung erfolgt wochenweise als Durchschnittswert. Zusätzlich erfolgt eine Auswertung zu Schlafstörungen über die patientenindividuelle Komponente des SCORAD. Dort erfassen die Patienten ihre Schlafstörungen im Durchschnitt der vergangenen drei Nächte in einer VAS von 0 (keine Schlaflosigkeit) bis 10 Punkten (schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit). Der SCORAD wurde dabei alle zwei Wochen im Rahmen der Visiten erhoben. • Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung zur Veränderung der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) • Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung zur Veränderung der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
NRS: Numerische Rating-Skala; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlafstörungen“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

4.3.1.3.4.1 Veränderung des Wertes der Eczema-related-Sleep-NRS im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Die Auswertung zur „Veränderung des Wertes der Eczema-related-Sleep-NRS im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ zeigt in der Studie ECZTRA 3 ab Woche 2 durchgehend einen signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich mit Placebo + TCS (siehe folgende Tabelle 4-48). Zu Woche 16 ergibt sich eine durchschnittliche

Verbesserung von -4,38 Punkten unter Tralokinumab + TCS, woraus ein Behandlungsunterschied gegenüber Placebo + TCS von -1,27 [95 %-KI: -1,78; -0,76] Punkten ($p < 0,001$) resultiert. Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,48 [95 %-KI: -0,71; -0,26]. Somit ist von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen.

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich für diesen Endpunkt ab Woche 4 ein durchgehend signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich mit Placebo + TCS. Der mittlere Behandlungsunterschied nach 16 Wochen beträgt -0,67 [95 %-KI: -1,2; -0,15] Punkte ($p = 0,012$). Dieser vergrößert sich nach 26 Wochen auf -0,72 [95 %-KI: -1,25; -0,19] Punkte ($p = 0,008$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt hier -0,29 [95 %-KI: -0,55; -0,03].

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3²								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	251 (99,6)	6,9 (2,12)		126 (100)	7,1 (2,20)			
Woche 1	248 (98,4)	5,3 (2,33)	-1,57 (0,10)	125 (99,2)	5,7 (2,39)	-1,39 (0,14)	-0,18 [-0,52; 0,17] 0,315	-0,11 [-0,32; 0,11]
Woche 2	245 (97,2)	4,5 (2,54)	-2,35 (0,13)	126 (100)	5,1 (2,66)	-1,90 (0,19)	-0,46 [-0,90; -0,01] 0,046	-0,21 [-0,42; 0,01]
Woche 3	243 (96,4)	4,0 (2,57)	-2,91 (0,14)	125 (99,2)	4,9 (2,61)	-2,11 (0,19)	-0,79 [-1,26; -0,33] < 0,001	-0,35 [-0,57; -0,13]
Woche 4	244 (96,8)	3,8 (2,59)	-3,15 (0,14)	120 (95,2)	4,6 (2,69)	-2,42 (0,20)	-0,73 [-1,21; -0,25] 0,003	-0,31 [-0,53; -0,09]
Woche 5	238 (94,4)	3,4 (2,50)	-3,48 (0,14)	118 (93,7)	4,3 (2,71)	-2,68 (0,20)	-0,8 [-1,28; -0,32] 0,001	-0,34 [-0,56; -0,11]
Woche 6	239 (94,8)	3,2 (2,50)	-3,60 (0,15)	122 (96,8)	4,3 (2,76)	-2,68 (0,21)	-0,92 [-1,43; -0,42] < 0,001	-0,37 [-0,59; -0,15]
Woche 7	231 (91,7)	3,0 (2,47)	-3,80 (0,15)	116 (92,1)	4,0 (2,76)	-2,90 (0,21)	-0,9 [-1,40; -0,40] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,13]
Woche 8	227 (90,1)	3,0 (2,49)	-3,86 (0,15)	116 (92,1)	4,0 (2,72)	-2,87 (0,21)	-0,99 [-1,50; -0,48] < 0,001	-0,39 [-0,62; -0,17]
Woche 9	235 (93,3)	2,8 (2,36)	-4,07 (0,14)	116 (92,1)	3,9 (2,78)	-2,97 (0,20)	-1,09 [-1,58; -0,60] < 0,001	-0,44 [-0,67; -0,22]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 10	235 (93,3)	2,7 (2,40)	-4,11 (0,15)	114 (90,5)	3,9 (2,81)	-3,02 (0,21)	-1,09 [-1,59; -0,58] < 0,001	-0,42 [-0,65; -0,20]
Woche 11	231 (91,7)	2,6 (2,33)	-4,21 (0,15)	115 (91,3)	3,8 (2,71)	-3,04 (0,21)	-1,16 [-1,66; -0,66] < 0,001	-0,45 [-0,68; -0,23]
Woche 12	234 (92,9)	2,7 (2,32)	-4,19 (0,15)	115 (91,3)	3,8 (2,78)	-3,03 (0,21)	-1,15 [-1,66; -0,65] < 0,001	-0,44 [-0,67; -0,22]
Woche 13	233 (92,5)	2,5 (2,33)	-4,39 (0,15)	115 (91,3)	3,9 (2,80)	-3,10 (0,21)	-1,29 [-1,79; -0,78] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,27]
Woche 14	223 (88,5)	2,5 (2,29)	-4,31 (0,15)	116 (92,1)	3,8 (2,86)	-3,06 (0,21)	-1,25 [-1,77; -0,73] < 0,001	-0,47 [-0,70; -0,24]
Woche 15	225 (89,3)	2,4 (2,27)	-4,38 (0,15)	114 (90,5)	3,8 (2,87)	-3,11 (0,21)	-1,27 [-1,78; -0,77] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
Woche 16	226 (89,7)	2,4 (2,25)	-4,38 (0,15)	112 (88,9)	3,7 (2,86)	-3,12 (0,21)	-1,27 [-1,78; -0,76] < 0,001	-0,48 [-0,71; -0,26]
ECZTRA 7³								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	137 (99,3)	6,3 (2,11)		136 (99,3)	6,9 (1,64)			
Woche 1	136 (98,6)	5,2 (2,21)	-1,15 (0,18)	135 (98,5)	5,8 (2,01)	-1,05 (0,18)	-0,10 [-0,61; 0,42] 0,715	-0,07 [-0,30; 0,17]
Woche 2	132 (95,7)	4,5 (2,45)	-1,85 (0,19)	134 (97,8)	5,2 (2,29)	-1,67 (0,18)	-0,18 [-0,70; 0,34] 0,502	-0,09 [-0,33; 0,15]
Woche 3	131 (94,9)	3,9 (2,35)	-2,49 (0,19)	133 (97,1)	4,7 (2,36)	-2,12 (0,19)	-0,37 [-0,89; 0,15] 0,165	-0,18 [-0,42; 0,07]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 4	133 (96,4)	3,6 (2,39)	-2,79 (0,19)	130 (94,9)	4,5 (2,48)	-2,25 (0,19)	-0,54 [-1,06; -0,02] 0,041	-0,25 [-0,50; -0,01]
Woche 5	129 (93,5)	3,3 (2,42)	-3,13 (0,19)	131 (95,6)	4,2 (2,55)	-2,54 (0,19)	-0,59 [-1,11; -0,07] 0,027	-0,26 [-0,50; -0,01]
Woche 6	129 (93,5)	3,3 (2,42)	-3,21 (0,19)	130 (94,9)	4,2 (2,52)	-2,50 (0,19)	-0,71 [-1,23; -0,19] 0,008	-0,31 [-0,55; -0,06]
Woche 7	128 (92,8)	3,1 (2,37)	-3,41 (0,19)	129 (94,2)	3,9 (2,43)	-2,77 (0,19)	-0,64 [-1,16; -0,12] 0,016	-0,27 [-0,52; -0,03]
Woche 8	125 (90,6)	2,8 (2,29)	-3,65 (0,19)	127 (92,7)	3,9 (2,46)	-2,75 (0,19)	-0,90 [-1,42; -0,38] < 0,001	-0,39 [-0,64; -0,14]
Woche 9	127 (92,0)	2,6 (2,22)	-3,84 (0,19)	127 (92,7)	3,8 (2,49)	-2,89 (0,19)	-0,95 [-1,47; -0,43] < 0,001	-0,41 [-0,66; -0,17]
Woche 10	122 (88,4)	2,7 (2,29)	-3,82 (0,19)	125 (91,2)	3,7 (2,54)	-3,00 (0,19)	-0,82 [-1,34; -0,3] 0,002	-0,35 [-0,60; -0,10]
Woche 11	126 (91,3)	2,6 (2,22)	-3,90 (0,19)	128 (93,4)	3,6 (2,46)	-3,11 (0,19)	-0,78 [-1,31; -0,26] 0,003	-0,34 [-0,58; -0,09]
Woche 12	121 (87,7)	2,5 (2,21)	-4,00 (0,19)	123 (89,8)	3,5 (2,44)	-3,14 (0,19)	-0,86 [-1,38; -0,33] 0,001	-0,36 [-0,61; -0,10]
Woche 13	120 (87,0)	2,3 (2,13)	-4,04 (0,19)	116 (84,7)	3,4 (2,40)	-3,27 (0,19)	-0,77 [-1,3; -0,25] 0,004	-0,34 [-0,59; -0,08]
Woche 14	123 (89,1)	2,4 (2,18)	-4,04 (0,19)	123 (89,8)	3,3 (2,42)	-3,34 (0,19)	-0,70 [-1,22; -0,18] 0,009	-0,30 [-0,56; -0,05]
Woche 15	123 (89,1)	2,4 (2,18)	-4,08 (0,19)	123 (89,8)	3,3 (2,47)	-3,43 (0,19)	-0,65 [-1,17; -0,12] 0,015	-0,28 [-0,53; -0,02]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 16	122 (88,4)	2,5 (2,17)	-4,07 (0,19)	121 (88,3)	3,2 (2,40)	-3,40 (0,19)	-0,67 [-1,20; -0,15] 0,012	-0,29 [-0,55; -0,04]
Woche 17	121 (87,7)	2,4 (2,30)	-4,10 (0,19)	121 (88,3)	3,4 (2,55)	-3,34 (0,19)	-0,76 [-1,28; -0,23] 0,005	-0,31 [-0,57; -0,06]
Woche 18	123 (89,1)	2,3 (2,24)	-4,15 (0,19)	120 (87,6)	3,4 (2,65)	-3,35 (0,19)	-0,79 [-1,31; -0,27] 0,003	-0,32 [-0,58; -0,07]
Woche 19	117 (84,8)	2,2 (2,22)	-4,23 (0,19)	119 (86,9)	3,3 (2,75)	-3,42 (0,19)	-0,81 [-1,33; -0,28] 0,003	-0,32 [-0,58; -0,06]
Woche 20	118 (85,5)	2,2 (2,12)	-4,18 (0,19)	120 (87,6)	3,4 (2,78)	-3,32 (0,19)	-0,87 [-1,39; -0,34] 0,001	-0,34 [-0,60; -0,09]
Woche 21	115 (83,3)	2,1 (2,04)	-4,32 (0,19)	118 (86,1)	3,2 (2,67)	-3,49 (0,19)	-0,83 [-1,36; -0,30] 0,002	-0,33 [-0,59; -0,07]
Woche 22	116 (84,1)	2,0 (1,98)	-4,38 (0,19)	120 (87,6)	3,3 (2,72)	-3,37 (0,19)	-1,00 [-1,53; -0,48] < 0,001	-0,40 [-0,66; -0,14]
Woche 23	114 (82,6)	2,0 (2,02)	-4,35 (0,19)	120 (87,6)	3,2 (2,64)	-3,45 (0,19)	-0,90 [-1,43; -0,37] < 0,001	-0,36 [-0,62; -0,10]
Woche 24	112 (81,2)	2,0 (1,91)	-4,38 (0,19)	120 (87,6)	3,2 (2,59)	-3,52 (0,19)	-0,86 [-1,39; -0,34] 0,001	-0,35 [-0,61; -0,09]
Woche 25	115 (83,3)	2,0 (1,97)	-4,41 (0,19)	114 (83,2)	2,8 (2,49)	-3,71 (0,19)	-0,70 [-1,23; -0,17] 0,01	-0,28 [-0,54; -0,02]
Woche 26	118 (85,5)	2,1 (1,98)	-4,34 (0,19)	112 (81,8)	2,9 (2,50)	-3,62 (0,19)	-0,72 [-1,25; -0,19] 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]

Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² ECZTRA 3: Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. ³ ECZTRA 7: Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix liefert für diesen Endpunkt auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten keine Ergebnisse innerhalb einer akzeptablen Laufzeit von einer Stunde. Daher werden für diesen Endpunkt die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i> -Struktur, mit vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Im Vergleich verschiedener anderer Endpunkte zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i> -Struktur und unstrukturierter Kovarianzmatrix, so dass dieses Vorgehen adäquat erscheint [83]. FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; NRS: Numerische Rating-Skala; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	251 (99,6)	6,9 (2,12)		126 (100)	7,1 (2,20)			
Woche 16	226 (89,7)	2,4 (2,25)	-4,38 (0,15)	112 (88,9)	3,7 (2,86)	-3,12 (0,21)	-1,27 [-1,78; -0,76] < 0,001	-0,48 [-0,71; -0,26]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	251 (99,6)	6,9 (2,12)		126 (100)	7,1 (2,20)			
Woche 16	226 (89,7)	2,4 (2,25)	-4,42 (0,15)	112 (88,9)	3,7 (2,86)	-3,23 (0,22)	-1,19 [-1,72; -0,67] < 0,001	-0,46 [-0,69; -0,23]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM⁴								
Baseline	137 (99,3)	6,3 (2,11)		136 (99,3)	6,9 (1,64)			
Woche 16	122 (88,4)	2,5 (2,17)	-4,07 (0,19)	121 (88,3)	3,2 (2,40)	-3,40 (0,19)	-0,67 [-1,20; -0,15] 0,012	-0,29 [-0,55; -0,04]
Woche 26	118 (85,5)	2,1 (1,98)	-4,34 (0,19)	112 (81,8)	2,9 (2,50)	-3,62 (0,19)	-0,72 [-1,25; -0,19] 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	137 (99,3)	6,3 (2,11)		136 (99,3)	6,9 (1,64)			
Woche 16	124 (89,9)	2,4 (2,16)	-4,03 (0,19)	123 (89,8)	3,2 (2,41)	-3,50 (0,19)	-0,53 [-1,07; 0,01] 0,052	-0,23 [-0,48; 0,02]
Woche 26	122 (88,4)	2,1 (2,00)	-4,34 (0,20)	117 (85,4)	2,9 (2,55)	-3,74 (0,21)	-0,60 [-1,17; -0,03] 0,040	-0,24 [-0,50; 0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ⁴ ECZTRA 7: Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix liefert für diesen Endpunkt auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten keine Ergebnisse innerhalb einer akzeptablen Laufzeit von einer Stunde. Daher werden für diesen Endpunkt die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur, mit vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Im Vergleich verschiedener anderer Endpunkte zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur und unstrukturierter Kovarianzmatrix, so dass dieses Vorgehen adäquat erscheint [83]. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; NRS: Numerische Rating-Skala; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalysen mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigen in beiden Endpunkten nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigten damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung der Erhebungen zu Schlafstörungen mittels *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

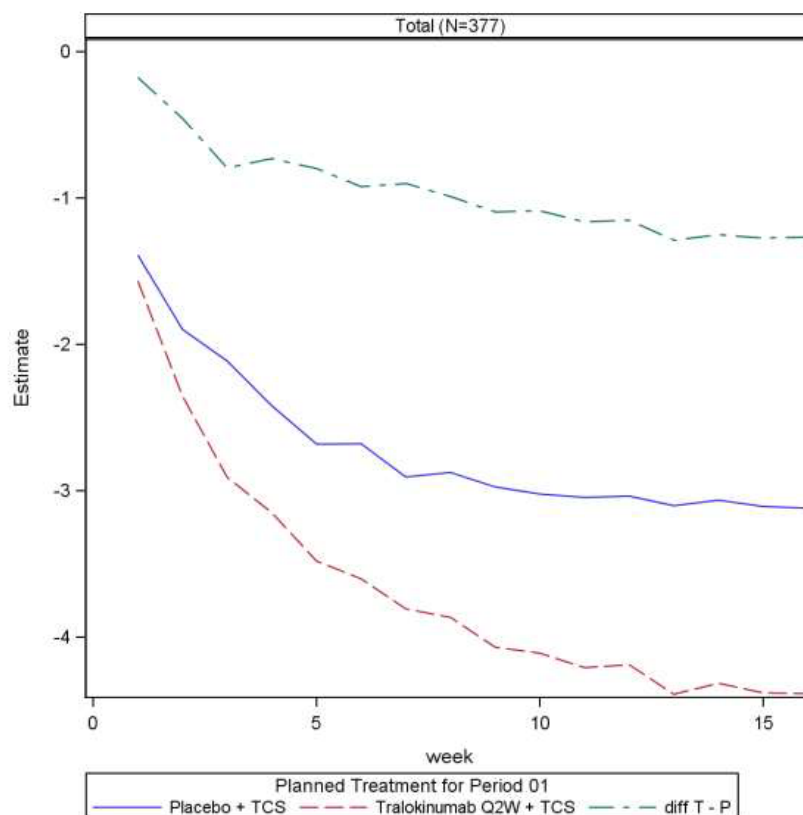


Abbildung 6: Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

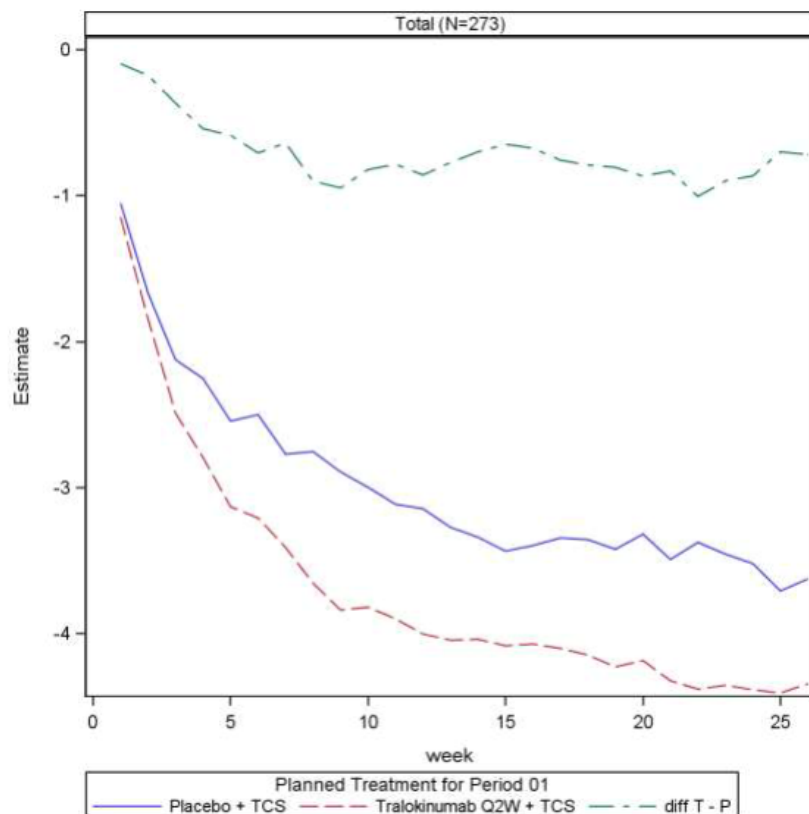


Abbildung 7 Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit *Compound-Symmetry*-Struktur und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 6 und Abbildung 7) verdeutlichen die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS, wobei sich die Kurven bereits in den ersten Wochen deutlich und dauerhaft trennen.

4.3.1.3.4.2 Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline

Die Auswertung zur „Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline“ der Studie ECZTRA 3 (siehe folgende Tabelle 4-50) zeigt nach 16 Wochen eine Verbesserung durch Tralokinumab + TCS von -4,27 Punkten und resultiert in einem mittleren Behandlungsunterschied von -0,81 [95 %-KI: -1,4; -0,21] Punkten gegenüber

Placebo + TCS (-3,46 Punkte, $p = 0,008$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,24 [95 %-KI: -0,46; -0,03].

Für ECZTRA 7 liegt zu Woche 16 eine Verbesserung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen von -4,62 Punkten vor. Im Vergleich zu Placebo + TCS ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied von -0,71 [95 %-KI: -1,33; -0,09] Punkten ($p = 0,025$). Ein identischer Behandlungsunterschied von -0,71 [95 %-KI: -1,3; -0,12] Punkten wird auch nach 26 Wochen erreicht ($p = 0,019$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,24 [95 %-KI: -0,49; 0,01].

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	252 (100)	6,5 (2,77)		126 (100)	6,9 (2,72)			
Woche 2	250 (99,2)	3,7 (2,95)	-2,86 (0,17)	124 (98,4)	4,4 (3,05)	-2,36 (0,24)	-0,49 [-1,06; 0,08] 0,089	-0,17 [-0,38; 0,05]
Woche 4	246 (97,6)	3,1 (2,84)	-3,36 (0,17)	126 (100)	3,7 (3,07)	-2,96 (0,24)	-0,4 [-0,98; 0,17] 0,169	-0,13 [-0,35; 0,08]
Woche 6	247 (98)	2,7 (2,75)	-3,72 (0,17)	125 (99,2)	3,4 (2,99)	-3,31 (0,23)	-0,41 [-0,97; 0,16] 0,157	-0,13 [-0,35; 0,08]
Woche 8	243 (96,4)	2,5 (2,71)	-3,96 (0,17)	122 (96,8)	3,4 (3,15)	-3,25 (0,24)	-0,72 [-1,29; -0,14] 0,015	-0,23 [-0,45; -0,01]
Woche 10	236 (93,7)	2,3 (2,6)	-4,17 (0,16)	118 (93,7)	3,2 (2,97)	-3,45 (0,23)	-0,72 [-1,28; -0,16] 0,012	-0,23 [-0,45; -0,01]
Woche 12	238 (94,4)	2,2 (2,57)	-4,26 (0,17)	119 (94,4)	3,1 (3,11)	-3,55 (0,24)	-0,71 [-1,27; -0,14] 0,015	-0,22 [-0,45; 0]
Woche 14	235 (93,3)	2 (2,52)	-4,41 (0,17)	118 (93,7)	3 (3,03)	-3,6 (0,24)	-0,81 [-1,38; -0,25] 0,005	-0,26 [-0,48; -0,04]
Woche 16	241 (95,6)	2,2 (2,68)	-4,27 (0,18)	122 (96,8)	3,2 (3,24)	-3,46 (0,25)	-0,81 [-1,4; -0,21] 0,008	-0,24 [-0,46; -0,03]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Baseline	138 (100)	6,7 (2,36)		137 (100)	6,7 (2,21)			
Woche 2	138 (100)	3,8 (2,71)	-2,85 (0,22)	137 (100)	4,3 (2,75)	-2,39 (0,22)	-0,46 [-1,08; 0,15] 0,141	-0,16 [-0,39; 0,08]
Woche 4	137 (99,3)	2,9 (2,68)	-3,79 (0,23)	134 (97,8)	3,4 (2,75)	-3,2 (0,23)	-0,59 [-1,23; 0,05] 0,072	-0,19 [-0,43; 0,05]
Woche 6	134 (97,1)	2,6 (2,58)	-4,06 (0,23)	132 (96,4)	3,5 (2,88)	-3,13 (0,23)	-0,93 [-1,58; -0,29] 0,005	-0,3 [-0,55; -0,06]
Woche 8	130 (94,2)	2,3 (2,47)	-4,31 (0,22)	133 (97,1)	3,2 (2,69)	-3,47 (0,22)	-0,84 [-1,45; -0,22] 0,008	-0,27 [-0,51; -0,03]
Woche 10	130 (94,2)	2,2 (2,56)	-4,42 (0,23)	131 (95,6)	3 (2,78)	-3,61 (0,23)	-0,81 [-1,45; -0,17] 0,014	-0,25 [-0,5; -0,01]
Woche 12	128 (92,8)	2,1 (2,48)	-4,53 (0,22)	128 (93,4)	2,9 (2,68)	-3,7 (0,22)	-0,83 [-1,45; -0,2] 0,009	-0,26 [-0,51; -0,01]
Woche 14	127 (92)	2,3 (2,6)	-4,29 (0,24)	126 (92)	2,8 (2,94)	-3,84 (0,24)	-0,46 [-1,12; 0,21] 0,178	-0,14 [-0,39; 0,11]
Woche 16	123 (89,1)	1,9 (2,39)	-4,62 (0,22)	124 (90,5)	2,7 (2,77)	-3,91 (0,22)	-0,71 [-1,33; -0,09] 0,025	-0,23 [-0,48; 0,02]
Woche 18	115 (83,3)	1,7 (2,27)	-4,77 (0,23)	116 (84,7)	2,9 (2,83)	-3,71 (0,23)	-1,06 [-1,69; -0,43] 0,001	-0,34 [-0,6; -0,08]
Woche 20	117 (84,8)	1,8 (2,37)	-4,76 (0,22)	107 (78,1)	2,6 (2,71)	-3,95 (0,23)	-0,81 [-1,44; -0,18] 0,012	-0,26 [-0,53; 0]
Woche 22	114 (82,6)	1,5 (2)	-4,88 (0,22)	112 (81,8)	2,5 (2,71)	-4,04 (0,22)	-0,84 [-1,46; -0,21] 0,009	-0,27 [-0,53; -0,01]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 24	117 (84,8)	1,5 (2,05)	-4,93 (0,21)	112 (81,8)	2,3 (2,55)	-4,22 (0,21)	-0,72 [-1,31; -0,12] 0,018	-0,24 [-0,5; 0,02]
Woche 26	125 (90,6)	1,6 (2,07)	-4,91 (0,21)	118 (86,1)	2,4 (2,7)	-4,2 (0,21)	-0,71 [-1,30; -0,12] 0,019	-0,24 [-0,49; 0,01]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standard Deviation / Standardabweichung; SE: Standard Error / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids; VAS: Visuelle Analogskala								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	252 (100)	6,5 (2,77)		126 (100)	6,9 (2,72)			
Woche 16	241 (95,6)	2,2 (2,68)	-4,27 (0,18)	122 (96,8)	3,2 (3,24)	-3,46 (0,25)	-0,81 [-1,4; -0,21] 0,008	-0,24 [-0,46; -0,03]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	252 (100)	6,5 (2,77)		126 (100)	6,9 (2,72)			
Woche 16	241 (95,6)	2,2 (2,68)	-4,29 (0,18)	122 (96,8)	3,2 (3,24)	-3,44 (0,25)	-0,85 [-1,45; -0,25] 0,006	-0,26 [-0,48; -0,04]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	138 (100)	6,7 (2,36)		137 (100)	6,7 (2,21)			
Woche 16	123 (89,1)	1,9 (2,39)	-4,62 (0,22)	124 (90,5)	2,7 (2,77)	-3,91 (0,22)	-0,71 [-1,33; -0,09] 0,025	-0,23 [-0,48; 0,02]
Woche 26	125 (90,6)	1,6 (2,07)	-4,91 (0,21)	118 (86,1)	2,4 (2,7)	-4,2 (0,21)	-0,71 [-1,3; -0,12] 0,019	-0,24 [-0,49; 0,01]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	138 (100)	6,7 (2,36)		137 (100)	6,7 (2,21)			
Woche 16	123 (89,1)	1,9 (2,39)	-4,72 (0,23)	124 (90,5)	2,7 (2,77)	-3,99 (0,23)	-0,73 [-1,36; -0,09] 0,025	-0,23 [-0,48; 0,02]
Woche 26	127 (92)	1,6 (2,07)	-5,09 (0,21)	121 (88,3)	2,5 (2,71)	-4,3 (0,21)	-0,78 [-1,37; -0,2] 0,009	-0,27 [-0,52; -0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>; VAS: Visuelle Analogskala								

Die Sensitivitätsanalysen mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigen in beiden Endpunkten nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigten damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung der Erhebungen zu Schlafstörungen mittels SCORAD-VAS im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

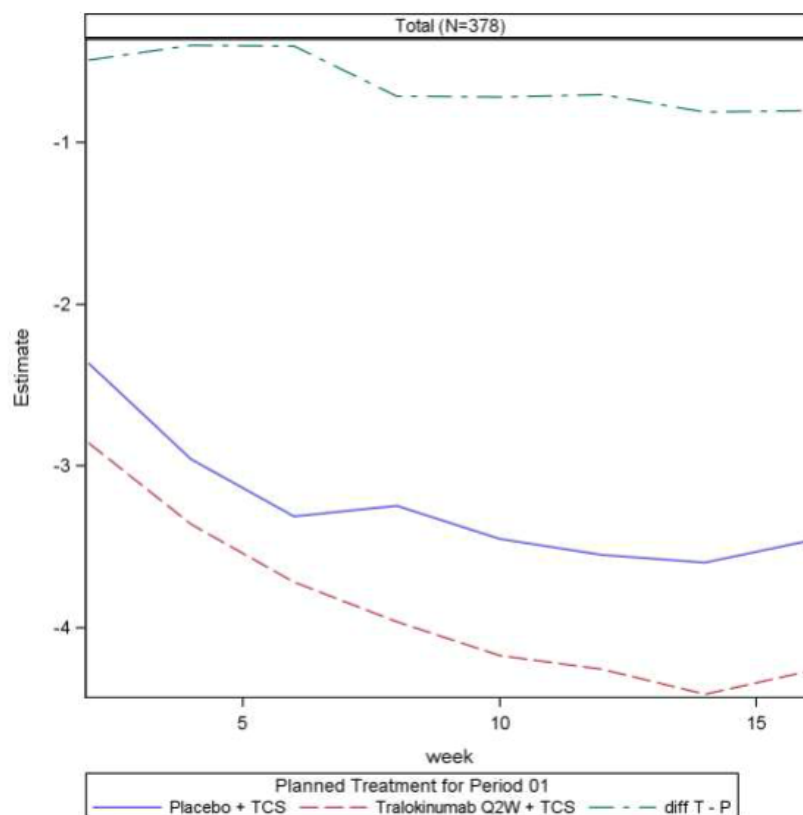


Abbildung 8: Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

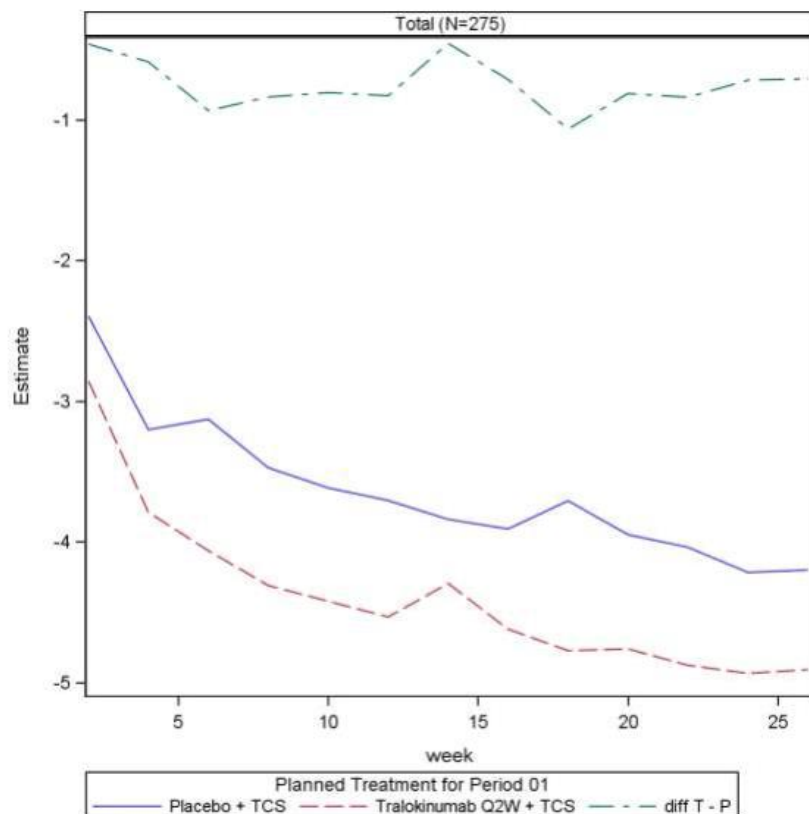


Abbildung 9: Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 8 und Abbildung 9) verdeutlichen die im Studienverlauf zunehmende Verbesserung des Wertes der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS, wobei sich die Kurven bereits in den ersten Wochen deutlich und dauerhaft trennen.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Die SCORAD-VAS Komponente bzw. NRS sind grundsätzlich als geeignet anzusehen um eine patientenindividuelle Einschätzung von Schlafstörungen abzubilden. Auf Grund der im Rahmen der vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erfolgten Erfassung ist daher von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „Schlafstörungen“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.5 Morbidität: POEM

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „POEM“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Der POEM stellt einen anerkannten, validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis dar [55]. Im Fragebogen des POEM wird die Häufigkeit des Auftretens der sieben Symptome Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut und trockene/raue Haut im Verlauf der letzten sieben Tage (kein Tag, 1 – 2 Tage, 3 – 4 Tage, 5 – 6 Tage, jeder Tag) erfasst und kombiniert. Es ergibt sich ein Maximalwert von 28 Punkten, wobei ein höherer Wert für eine höhere Beeinträchtigung des Patienten und damit schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis steht. Die Erfassung des POEM erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Visiten zunächst alle zwei Wochen und ab Woche 8 alle vier Wochen. • Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline Alle dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in Woche 16 und Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline Alle dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
Für die Auswertung der Responder-Analyse wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert ≥ 4 Punkte aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten. POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „POEM“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt entweder das Full-Analysis-Set bzw. für die Responder-Analyse diejenigen Patienten dar, die zu Baseline einen Wert oberhalb des geforderten Schwellenwertes aufwiesen und die entsprechende Verbesserung somit erreichen konnten. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

Die Auswertung des folgenden Endpunkts erfolgt auf Basis der dargestellten Responder-Analysen mit etablierten und validierten Operationalisierungen. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt. Zusätzlich finden sich deskriptive Daten

zur Wirksamkeit einer vierwöchentlichen Dosierung mit Tralokinumab (ECZTRA 3) sowie der Teilpopulation mit vorheriger Dupilumab-Behandlung (ECZTRA 7).

4.3.1.3.5.1 Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N ¹	n (%) ²	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ³
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	250	199 (79,6)	1,3 [1,08; 1,46] 2,2 [1,38; 3,58] 16,2 [6,28; 26,17]	0,0008
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	123	78 (63,4)		
ECZTRA 7, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	135	105 (77,8)	1,3 [1,12; 1,56] 2,5 [1,44; 4,20] 18,9 [8,08; 29,81]	0,0009
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	134	79 (59,0)		
ECZTRA 7, Woche 26				
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	135	105 (77,8)	1,4 [1,16; 1,64] 2,7 [1,59; 4,63] 21,3 [10,39; 32,18]	0,0002
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	134	76 (56,7)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen POEM ≥ 4 Punkte aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
² Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
³ Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator´s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids				

Die Responder-Analyse des Endpunkts „Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline“ zeigt in der Studie ECZTRA 3 einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich mit Placebo + TCS ($p = 0,0008$). Im Tralokinumab + TCS-Arm erreichen 79,6 % der Patienten den genannten Endpunkt, unter Placebo + TCS ist dies nur bei 63,4 % der Patienten der Fall. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,46].

Auch in der Studie ECZTRA 7 zeigen sich nach 16 und 26 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0009$ und $p = 0,0002$) im genannten Endpunkt. Dabei sind die Ansprechraten zu den genannten Zeitpunkten innerhalb der Studienarme jeweils vergleichbar – je 77,8 % unter Tralokinumab + TCS und 59 % bzw. 56,7 % unter Placebo + TCS. Es ergeben sich relative Risiken von 1,3 [95 %-KI: 1,12; 1,56] bzw. 1,4 [95 %-KI: 1,16; 1,64] zugunsten von Tralokinumab + TCS.

Somit erreichen Patienten in beiden Studien durch Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zur Kontrolle mit einer etwa 30 % – 40 % höheren Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung der mittels POEM erfassten Symptome atopischer Dermatitis.

4.3.1.3.5.2 Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline

Die Auswertung des Endpunkts „Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline“ bestätigt die gezeigte Responder-Analyse der Studie ECZTRA 3. Die Behandlungsarme zeigen ab Woche 2 signifikante und kontinuierliche Unterschiede (siehe folgende Tabelle 4-55). Nach 16 Wochen ist ein Behandlungsunterschied von -3,82 [95 %-KI: -5,37; -2,27] Punkten zugunsten von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS sichtbar ($p < 0,001$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,52 [95 %-KI: -0,74; -0,29], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

Auch in der Studie ECZTRA 7 ist ab Woche 2 ein signifikanter und kontinuierlicher Vorteil für Tralokinumab + TCS erkennbar. Zu Woche 16 liegt hier ein mittlerer Behandlungsunterschied von -3,72 [95 %-KI: -5,33; -2,11] Punkten vor, der sich bis zu Woche 26 auf -3,94 [95 %-KI: -5,62; -2,26] Punkte erhöht (jeweils $p < 0,001$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt hier -0,53 [95 %-KI: -0,80; -0,26], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	250 (99,2)	22,3 (5,09)		124 (98,4)	22,4 (5,63)			
Woche 2	248 (98,4)	14,4 (6,85)	-7,88 (0,40)	120 (95,2)	16,2 (7,55)	-6,08 (0,57)	-1,80 [-3,17; -0,43] 0,01	-0,27 [-0,49; -0,05]
Woche 4	244 (96,8)	12,5 (6,95)	-9,82 (0,42)	121 (96,0)	15,5 (7,82)	-6,86 (0,60)	-2,96 [-4,40; -1,53] < 0,001	-0,42 [-0,64; -0,20]
Woche 6	242 (96,0)	11,4 (6,75)	-10,80 (0,42)	122 (96,8)	14,7 (7,89)	-7,67 (0,60)	-3,13 [-4,57; -1,69] < 0,001	-0,44 [-0,66; -0,22]
Woche 8	239 (94,8)	11,2 (7,08)	-11,04 (0,44)	119 (94,4)	14,6 (7,88)	-7,54 (0,63)	-3,50 [-5,01; -2,00] < 0,001	-0,48 [-0,70; -0,26]
Woche 12	227 (90,1)	10,6 (6,62)	-11,65 (0,43)	115 (91,3)	14,0 (8,12)	-8,01 (0,61)	-3,64 [-5,11; -2,17] < 0,001	-0,51 [-0,74; -0,29]
Woche 16	237 (94,0)	10,5 (7,20)	-11,72 (0,45)	118 (93,7)	14,7 (8,27)	-7,90 (0,64)	-3,82 [-5,37; -2,27] < 0,001	-0,52 [-0,74; -0,29]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	135 (97,8)	21,3 (5,12)		134 (97,8)	20,9 (5,72)			
Woche 2	130 (94,2)	13,5 (6,31)	-7,66 (0,49)	130 (94,9)	15,1 (6,91)	-5,98 (0,49)	-1,67 [-3,03; -0,31] 0,016	-0,28 [-0,53; -0,04]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 4	133 (96,4)	11,6 (6,30)	-9,49 (0,55)	130 (94,9)	13,8 (7,45)	-7,08 (0,55)	-2,41 [-3,94; -0,88] 0,002	-0,35 [-0,60; -0,11]
Woche 6	124 (89,9)	10,9 (5,95)	-10,34 (0,58)	123 (89,8)	13,5 (7,81)	-7,29 (0,58)	-3,04 [-4,67; -1,42] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,16]
Woche 8	126 (91,3)	9,9 (5,79)	-11,11 (0,55)	127 (92,7)	13,1 (7,02)	-7,72 (0,55)	-3,39 [-4,91; -1,86] < 0,001	-0,48 [-0,73; -0,23]
Woche 12	122 (88,4)	9,2 (5,72)	-11,79 (0,57)	123 (89,8)	13,0 (7,39)	-7,95 (0,57)	-3,84 [-5,43; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,78; -0,27]
Woche 16	116 (84,1)	9,1 (5,58)	-11,82 (0,58)	120 (87,6)	13,0 (7,69)	-8,10 (0,58)	-3,72 [-5,33; -2,11] < 0,001	-0,51 [-0,77; -0,25]
Woche 20	109 (79,0)	9,0 (5,60)	-11,96 (0,57)	102 (74,5)	12,3 (7,64)	-8,21 (0,58)	-3,75 [-5,34; -2,15] < 0,001	-0,55 [-0,82; -0,27]
Woche 26	114 (82,6)	8,2 (5,65)	-12,55 (0,60)	110 (80,3)	11,8 (7,82)	-8,61 (0,61)	-3,94 [-5,62; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SD: Standard Deviation / Standardabweichung; SE: Standard Error / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	250 (99,2)	22,3 (5,09)		124 (98,4)	22,4 (5,63)			
Woche 16	237 (94,0)	10,5 (7,20)	-11,72 (0,45)	118 (93,7)	14,7 (8,27)	-7,90 (0,64)	-3,82 [-5,37; -2,27] < 0,001	-0,52 [-0,74; -0,29]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	250 (99,2)	22,3 (5,09)		124 (98,4)	22,4 (5,63)			
Woche 16	239 (94,8)	10,4 (7,20)	-11,74 (0,46)	120 (95,2)	14,6 (8,22)	-7,74 (0,65)	-4,00 [-5,56; -2,44] < 0,001	-0,54 [-0,77; -0,32]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	135 (97,8)	21,3 (5,12)		134 (97,8)	20,9 (5,72)			
Woche 16	116 (84,1)	9,1 (5,58)	-11,82 (0,58)	120 (87,6)	13,0 (7,69)	-8,10 (0,58)	-3,72 [-5,33; -2,11] < 0,001	-0,51 [-0,77; -0,25]
Woche 26	114 (82,6)	8,2 (5,65)	-12,55 (0,60)	110 (80,3)	11,8 (7,82)	-8,61 (0,61)	-3,94 [-5,62; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,80; -0,26]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	135 (97,8)	21,3 (5,12)		134 (97,8)	20,9 (5,72)			
Woche 16	119 (86,2)	9,0 (5,53)	-12,12 (0,60)	122 (89,1)	12,9 (7,67)	-8,10 (0,59)	-4,02 [-5,68; -2,36] < 0,001	-0,55 [-0,81; -0,29]
Woche 26	119 (86,2)	8,4 (5,90)	-12,63 (0,62)	115 (83,9)	11,9 (7,89)	-8,90 (0,62)	-3,73 [-5,46; -2,00] < 0,001	-0,50 [-0,76; -0,24]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

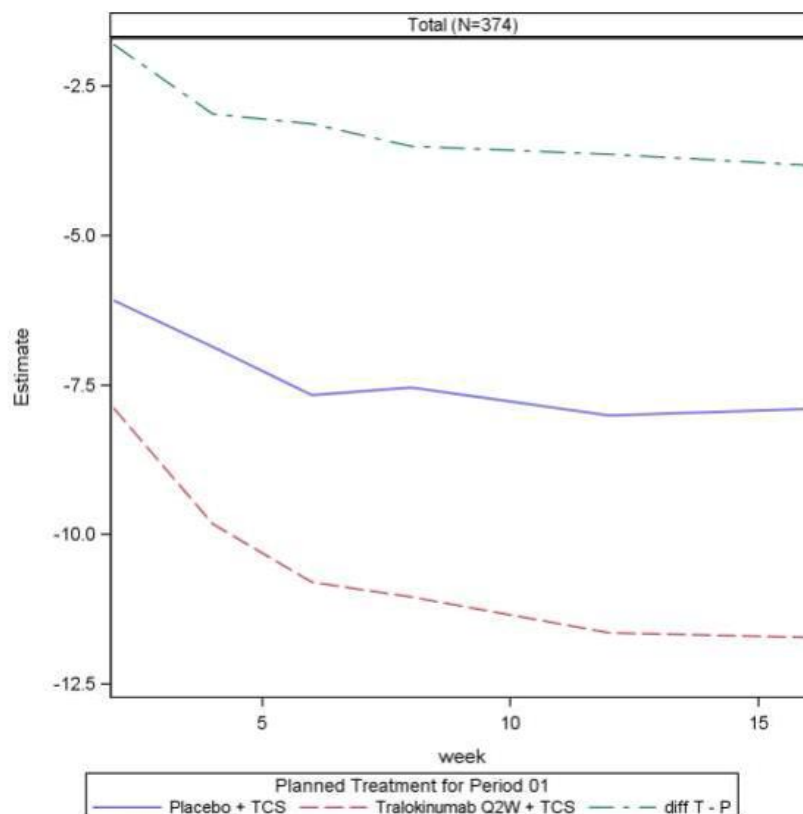


Abbildung 10: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

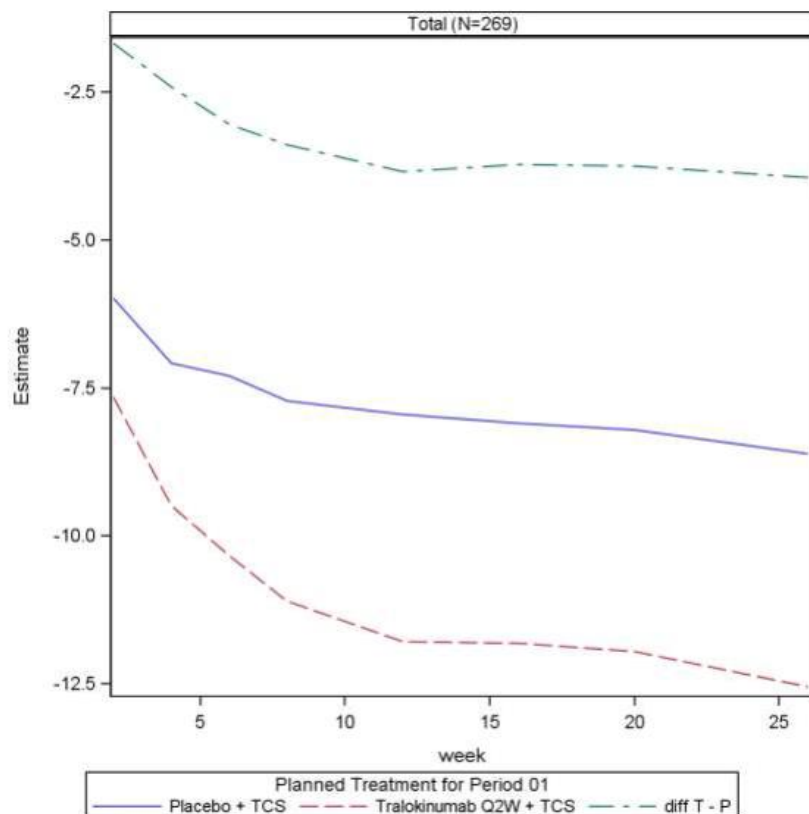


Abbildung 11: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 10 und Abbildung 11) verdeutlichen die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des POEM im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS, wobei sich die Kurven bereits in den ersten Wochen deutlich und dauerhaft trennen.

4.3.1.3.5.3 Ergänzende Analysen: Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte

Tabelle 4-57: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder¹	Tralokinumab + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Responder¹	Ansprechen zu Woche 16
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, Woche 32					
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte					
n/N (%)	61/69 (88,4)	58/69 (84,1)	65/95 (68,4)	56/79 (70,9)	32/41 (78,0)
Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 32 werden als Non-Responder gewertet.					
¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.					
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 32 Wochen in der Studie ECZTRA 3 zeigt die hohe Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Dabei ist anzumerken, dass die Patienten innerhalb der Studie auf Basis des Ansprechens nach 16 Wochen, definiert als Erreichen eines IGA 0/1 oder EASI75, re-randomisiert wurden. Im klinischen Alltag fließen zusätzliche Faktoren in diese Entscheidung ein. Grundsätzlich kann laut Fachinformation bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [13].

Weiterhin sprechen bis Woche 32 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und deshalb weitere 16 Wochen in zweiwöchentlichem Intervall mit Tralokinumab behandelt wurden. Dies bestätigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren [13] und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

Tabelle 4-58: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)
ECZTRA 7 Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 6; Placebo + TCS: FAS = 8			
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte	Tralokinumab + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	6	6 (100)
	Placebo + TCS $\pm$ TCI $\pm$ Rescue	8	2 (25)
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie wurden als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Auf Grund der geringen Anzahl Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Auf die Angabe von Effektschätzern und p-Wert wird verzichtet, da diese nicht aussagekräftig sind. FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids			

Ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für die Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung. Auch diese vorbehandelten Patienten können somit von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab profitieren.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Der POEM stellt einen anerkannten, validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischer Dermatitis dar [55]. Er ist als verlässliches Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptome in den relevanten Leitlinien gelistet [2, 7, 58] und wurde im Rahmen der

vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erhoben. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „POEM“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.6 Morbidität: EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Der EQ-5D-5L ist eine Weiterentwicklung des bereits seit über 30 Jahren verwendeten, etablierten und validierten Gesundheitsfragebogens EQ-5D(-3L) [64]. Der vom Patienten auszufüllende Fragebogen erfasst den aktuellen Gesundheitszustand in einem deskriptiven Teil sowie einer VAS (EQ-5D-VAS). Der deskriptive Teil stellt einen aggregierten Nutzwert dar und wird mit einem Standardisierungsset aus Werten der Gesamtbevölkerung verrechnet. Daher wird er in der Nutzenbewertung regelhaft nicht berücksichtigt. In der VAS bewerten die Patienten ihren allgemeinen, aktuellen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtester, denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester, denkbarer Gesundheitszustand). Diese Einschätzung ist als valide und patientenrelevant anzusehen, auch wenn keine validierte MID vorliegt. Die Erfassung des EQ-5D-5L erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Visiten alle vier Wochen. • Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline Im Studienprotokoll war die Analyse des EQ-5D-5L-Wertes, aber keine separate Auswertung der VAS-Komponente präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline Im Studienprotokoll war die Analyse des EQ-5D-5L-Wertes, aber keine separate Auswertung der VAS-Komponente präspezifiziert.
EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; VAS: Visuelle Analogskala;	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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

Die Auswertung des Endpunkts „Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline“ zeigt in der Studie ECZTRA 3 eine Verbesserung der patientenindividuellen Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes in beiden Studien-Armen im Vergleich zu Baseline (siehe folgende Tabelle 4-61). Zu Woche 16 beträgt der Behandlungsunterschied in der Studie ECZTRA 3 zwischen Tralokinumab + TCS und Placebo + TCS 3,7 [95 %-KI: -0,25; 7,66] Punkte und zeigt damit einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten, Vorteil von Tralokinumab + TCS ($p = 0,067$).

In der Studie ECZTRA 7 wird nach 16 Wochen Behandlung ein mittlerer Behandlungsunterschied von 4,39 [95 %-KI: -0,44; 9,22] Punkten mit numerischem Vorteil ($p = 0,074$) für Tralokinumab + TCS erreicht. Bis zu Woche 26 verringert sich dieser Unterschied auf 2,59 [95 %-KI: -2,1; 7,29] Punkte ($p = 0,277$).

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	250 (99,2)	59,1 (25,01)		125 (99,2)	59,4 (23,09)			
Woche 4	249 (98,8)	74,1 (18,34)	14,99 (0,98)	122 (96,8)	70,1 (18,94)	10,95 (1,40)	4,04 [0,69; 7,39] 0,018	0,19 [-0,02; 0,41]
Woche 8	237 (94,0)	75,5 (18,26)	15,98 (1,13)	120 (95,2)	71,2 (20,22)	12,23 (1,58)	3,76 [-0,07; 7,58] 0,054	0,16 [-0,06; 0,38]
Woche 12	227 (90,1)	75,1 (18,28)	15,67 (1,17)	116 (92,1)	72,3 (21,36)	12,61 (1,64)	3,05 [-0,90; 7,00] 0,129	0,13 [-0,09; 0,35]
Woche 16	232 (92,1)	75,8 (18,84)	16,25 (1,16)	116 (92,1)	71,5 (21,22)	12,54 (1,64)	3,7 [-0,25; 7,66] 0,067	0,16 [-0,07; 0,38]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	135 (97,8)	56,6 (19,90)		134 (97,8)	52,5 (21,97)			
Woche 4	133 (96,4)	73,8 (16,74)	18,49 (1,35)	131 (95,6)	69,6 (17,61)	15,83 (1,36)	2,66 [-1,12; 6,45] 0,168	0,13 [-0,11; 0,37]
Woche 8	126 (91,3)	75,1 (16,24)	19,33 (1,51)	127 (92,7)	71,0 (18,73)	16,27 (1,51)	3,07 [-1,16; 7,29] 0,154	0,13 [-0,11; 0,38]
Woche 12	122 (88,4)	75,4 (15,94)	19,43 (1,49)	123 (89,8)	71,2 (19,28)	17,51 (1,49)	1,92 [-2,24; 6,08] 0,365	0,09 [-0,16; 0,34]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 16	116 (84,1)	75,7 (17,01)	19,50 (1,74)	120 (87,6)	69,2 (21,82)	15,11 (1,72)	4,39 [-0,44; 9,22] 0,074	0,18 [-0,08; 0,43]
Woche 20	108 (78,3)	77,3 (14,52)	20,80 (1,57)	103 (75,2)	72,7 (20,07)	17,81 (1,58)	2,99 [-1,40; 7,38] 0,181	0,13 [-0,14; 0,40]
Woche 26	116 (84,1)	76,4 (17,02)	20,23 (1,67)	113 (82,5)	72,4 (20,84)	17,63 (1,69)	2,59 [-2,10; 7,29] 0,277	0,11 [-0,15; 0,37]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: Standard Deviation / Standardabweichung; SE: Standard Error / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topical Corticosteroids; VAS: Visuelle Analogskala								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	250 (99,2)	59,1 (25,01)		125 (99,2)	59,4 (23,09)			
Woche 16	232 (92,1)	75,8 (18,84)	16,25 (1,16)	116 (92,1)	71,5 (21,22)	12,54 (1,64)	3,70 [-0,25; 7,66] 0,067	0,16 [-0,07; 0,38]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	250 (99,2)	59,1 (25,01)		125 (99,2)	59,4 (23,09)			
Woche 16	234 (92,9)	75,8 (18,76)	16,95 (1,17)	117 (92,9)	71,5 (21,13)	12,50 (1,65)	4,45 [0,46; 8,43] 0,029	0,19 [-0,04; 0,41]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	135 (97,8)	56,6 (19,90)		134 (97,8)	52,5 (21,97)			
Woche 16	116 (84,1)	75,7 (17,01)	19,5 (1,74)	120 (87,6)	69,2 (21,82)	15,11 (1,72)	4,39 [-0,44; 9,22] 0,074	0,18 [-0,08; 0,43]
Woche 26	116 (84,1)	76,4 (17,02)	20,23 (1,67)	113 (82,5)	72,4 (20,84)	17,63 (1,69)	2,59 [-2,10; 7,29] 0,277	0,11 [-0,15; 0,37]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	135 (97,8)	56,6 (19,90)		134 (97,8)	52,5 (21,97)			
Woche 16	119 (86,2)	75,7 (16,92)	19,84 (1,78)	122 (89,1)	69,3 (21,69)	14,64 (1,75)	5,21 [0,28; 10,14] 0,039	0,21 [-0,05; 0,47]
Woche 26	119 (86,2)	76,4 (17,3)	21,31 (1,70)	115 (83,9)	72,6 (20,73)	18,74 (1,72)	2,56 [-2,22; 7,35] 0,292	0,11 [-0,15; 0,37]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>; VAS: Visuelle Analogskala								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

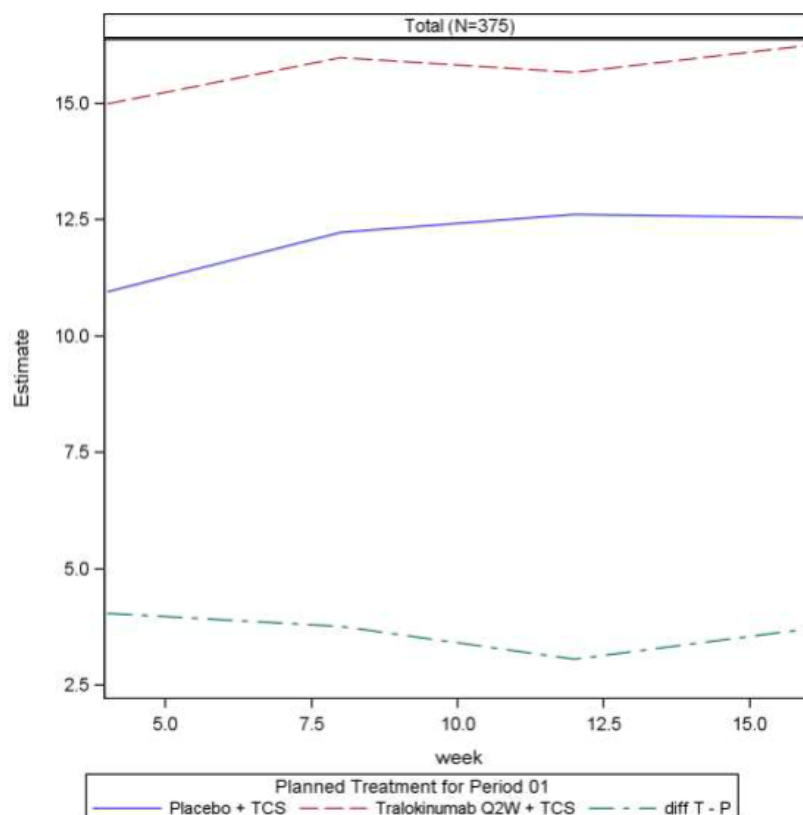


Abbildung 12: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

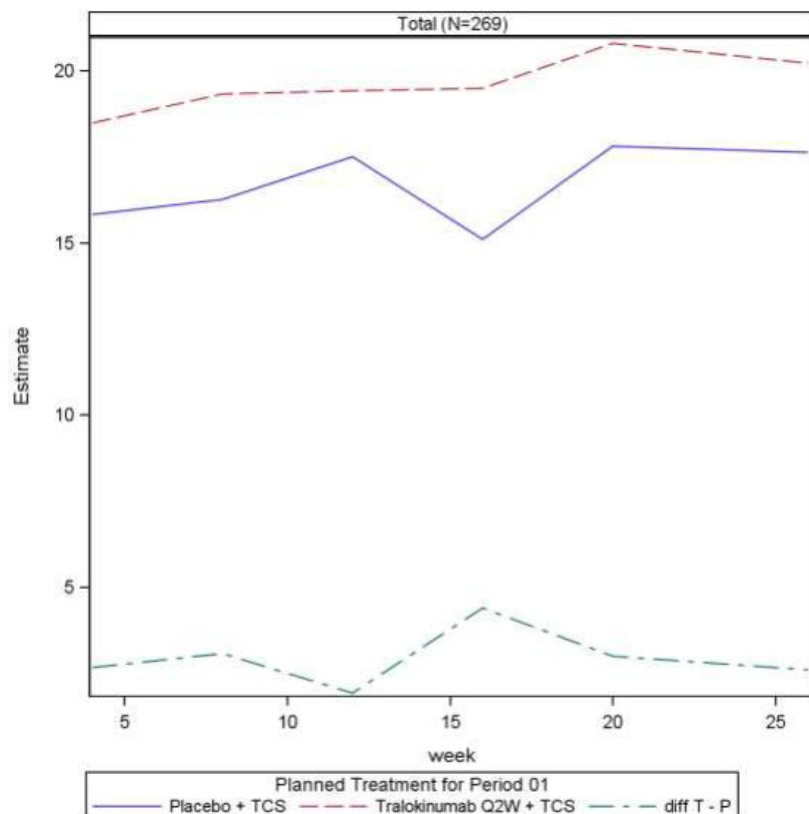


Abbildung 13: Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 12 und Abbildung 13) verdeutlichen die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verbesserung Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer

Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Die VAS Komponenten des EQ-5D-5L stellt ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Bestimmung des aktuellen Gesundheitszustandes von betroffenen Patienten dar. Im Rahmen der vorgestellten Studien wurde der EQ-5D-5L Fragebogen nach standardisierten Vorgaben erhoben, daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.7 Morbidität: Symptomatische Schübe

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatische Schübe“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Atopische Dermatitis wird durch einen fluktuierenden Verlauf gekennzeichnet, bei dem sich Phasen mit schwächer ausgeprägten Symptomen mit Phasen akuter Verschlechterung, einem Schub, abwechseln [2, 7]. Im Rahmen der Studie ist ein Schub als akute, klinische Verschlechterung der Symptome der atopischen Dermatitis mit Bedarf einer therapeutischen Intervention definiert und stimmt so mit der Definition der „<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>“ überein [22]. Dabei wurde das Auftreten eines oder mehrerer Schübe seit der vorherigen Beurteilung erfasst, wobei Patienten auch außerhalb der regelmäßigen Visiten das Studienzentrum aufsuchen konnten. Auf Grund des als hoch einzustufenden Verzerrungspotentials (siehe unten) erfolgt nur eine deskriptive Darstellung der folgenden Operationalisierungen. • Anzahl symptomatischer Schübe bis Woche 16 • Rate an symptomatischen Schüben bis Woche 16 im Verhältnis zur Expositionszeit
ECZTRA 7	Im Rahmen der Studie ECZTRA 7 wurde das Auftreten eines symptomatischen Schubs nicht separat erfasst. Daher ist keine Auswertung des Endpunkts für diese Studie möglich.

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Symptomatischer Schub“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
ECZTRA 7	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Allerdings liegen sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential des Endpunkts beeinflussen können. Patienten der Studie mussten die bisherige Medikation zwei (topische Therapie) bzw. vier Wochen (systemische Therapie) vor Baseline absetzen (auswaschen), um einen unverzerrten Wert zu Studienbeginn zu erreichen. Ab Baseline wurden die Patienten dann mit einem zunächst standardisierten, und im weiteren Verlauf patientenindividuell optimierten Therapieregime behandelt. Dennoch entsteht so bis zum Ansprechen von Tralokinumab bzw. der Begleittherapie eine kurze Phase die insbesondere den Endpunkt des symptomatischen Schubes verzerren kann, da im Einzelfall möglicherweise eine intensivere Therapie zur Schubvermeidung erforderlich gewesen wäre. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts insgesamt als hoch einzuschätzen.

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 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische Schübe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Studienarm	N	n (%) ¹	PYE	Anzahl der Ereignisse	Rate [95 %-KI] ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	70 (27,8)	75,03	119	158,60 [130,5; 187,5]

Studienarm	N	n (%) ¹	PYE	Anzahl der Ereignisse	Rate [95 %-KI] ²
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	43 (34,1)	37,94	75	197,67 [155,0; 244,4]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. ¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N) ² Ereignisse pro 100 Patientenjahre KI: Konfidenzintervall; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachteten Werten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PYE: <i>Patient Years of Exposure</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Die Analyse symptomatischer Schübe in der Studie ECZTRA 3 zeigt 27,8 % der Patienten, die mit Tralokinumab + TCS innerhalb der ersten 16 Wochen einen symptomatischen Schub berichten. Im Kontrollarm sind dies 34,1 % der Patienten. Die Rate an Schüben pro 100 Patientenjahre ergibt 158,60 [95 %-KI: 130,5; 187,5] Schübe mit Tralokinumab + TCS, während unter Placebo 197,67 [95 %-KI: 155,0; 244,4] Schübe zu erwarten wären. Mit Tralokinumab + TCS behandelte Patienten zeigen somit eine geringere Anzahl an symptomatischen Schüben, auf Grund des hohen Verzerrungspotentials ist eine weitere Interpretation der Ergebnisse dieses Endpunkts jedoch nicht sinnvoll.

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.

Der Endpunkt wurde nur im Rahmen der Studie ECZTRA 3 erhoben.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Die Definition des symptomatischen Schubes entspricht internationalen Empfehlungen [22], allerdings weist die Operationalisierung wie beschrieben ein hohes Verzerrungspotential auf. Daher ist von gewissen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse des Endpunkts „Symptomatische Schübe“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „DLQI“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Der DLQI stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [69]. Dabei werden sechs Domänen (Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen, Behandlung) über zehn Fragen erfasst, wobei je vier Antwortkategorien (sehr = 3 Punkte; ziemlich = 2 Punkte; ein bisschen = 1 Punkt, überhaupt nicht = 0 Punkte oder „Frage betrifft mich nicht“ = 0 Punkte) bzw. zwei Antwortkategorien (Frage 7: Ja = 3 Punkte; Nein = 0 Punkte) möglich sind [69]. Somit ergibt sich ein Maximalwert von 30 Punkten, wobei eine niedrige Punktzahl mit einer besseren Lebensqualität korreliert. Der DLQI wird von nationalen und internationalen Leitlinien [7, 58] als valides Mittel zur Erfassung der Lebensqualität empfohlen. Die Erfassung des DLQI erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Visiten alle zwei Wochen und ab Woche 8 alle vier Wochen. • Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1 in Woche 16 • Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung der Veränderung im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [81] präspezifiziert.
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3 • Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1 in Woche 16 und Woche 26 – kaum oder nicht beeinträchtigte Lebensqualität • Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline Die Operationalisierung der Veränderung im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
In den Protokollen beider Studien war zudem eine Responder-Analyse zur Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte in Woche 16 (und für ECZTRA 7 zusätzlich Woche 26) präspezifiziert. Im Vergleich zur Operationalisierung als DLQI 0/1 ist diese jedoch als redundant zu sehen. Da die Operationalisierung mittels DLQI 0/1 bereits in früheren Verfahren vom G-BA als patientenrelevant anerkannt wurde, wird nur diese im Dossier dargestellt. DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „DLQI“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt in beiden Studien verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Da dieses der ITT-Population entspricht, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

Die Auswertung des folgenden Endpunkts erfolgt auf Basis der dargestellten Responder-Analysen mit etablierten und validierten Operationalisierungen. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt. Zusätzlich finden sich deskriptive Daten zur Wirksamkeit einer vierwöchentlichen Dosierung mit Tralokinumab (ECZTRA 3) sowie der Teilpopulation mit vorheriger Dupilumab-Behandlung (ECZTRA 7).

4.3.1.3.8.1 Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	62 (24,6)	2,1 [1,23; 3,47] 2,4 [1,31; 4,43] 12,7 [4,92; 20,47]	0,0040
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	15 (11,9)		
ECZTRA 7, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	32 (23,2)	1,4 [0,87; 2,35] 1,5 [0,85; 2,81] 6,9 [-2,56; 16,32]	0,1545
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	136	22 (16,2)		
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	36 (26,1)	2,1 [1,25; 3,56] 2,5 [1,34; 4,85] 13,7 [4,62; 22,81]	0,0038
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	136	17 (12,5)		
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 bzw. 26 (N)				
² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).				
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator’s Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Die Ergebnisse des Endpunkts „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“ der Studie ECZTRA 3 zeigen einen signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS zu Woche 16 ($p = 0,0040$). So zeigen 24,6 % der Patienten nach Behandlung mit Tralokinumab + TCS keine bzw. kaum noch Einschränkungen in der Lebensqualität, unter Placebo + TCS trifft dies nur auf 11,9 % der Patienten zu. Das relative Risiko beträgt 2,1 [95 %-KI: 1,23; 3,47].

Innerhalb der Studie ECZTRA 7 erreichen 23,3 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS und 16,2 % unter Placebo + TCS zu Woche 16 einen DLQI von 0 oder 1, woraus sich ein relatives Risiko von 1,4 [95 %-KI: 0,87; 2,35] ergibt ($p = 0,1545$). Nach 26 Wochen Behandlung verändern sich die Ansprechraten auf 26,1 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS und 12,5 % unter Placebo + TCS, woraus sich ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,25; 3,56] ergibt ($p = 0,0038$).

In beiden Studien wird die Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zur Kontrolle signifikant verbessert. Durch Behandlung mit Tralokinumab + TCS erreichen Patienten im Vergleich zur Kontrolle mit einer etwa doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit einen Zustand mit kaum oder gar nicht mehr durch die Erkrankung beeinträchtigter Lebensqualität.

4.3.1.3.8.2 Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline

Die Auswertung des kontinuierlichen Endpunkts „Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline“ der Studie ECZTRA 3 (siehe folgende Tabelle 4-69) zeigt ab Woche 2 durchgehend einen statistisch signifikanten Vorteil von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Patienten unter Tralokinumab + TCS erreichen im Mittel eine Verbesserung um -11,72 Punkte, der mittlere Behandlungsunterschied nach 16 Wochen beträgt -2,67 [95 %-KI: -3,97; -1,37] Punkte ($p < 0,001$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,36 [95 %-KI: -0,58; -0,14].

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich ab Woche 8 ein durchgehend signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS. Nach 16 Wochen Behandlung liegt ein mittlerer Behandlungsunterschied von -1,44 [95 %-KI: -2,56; -0,32] Punkten ($p = 0,012$) vor, wobei unter Tralokinumab + TCS durchschnittlich eine Verbesserung des DLQI um -11,14 Punkte messbar ist. Nach 26 Wochen erhöht sich dieser Behandlungsunterschied auf -1,81 [95 %-KI: -2,99; -0,62] Punkte ($p = 0,003$), im Vergleich zu Baseline verbessert sich der DLQI bis zu diesem Zeitpunkt unter Tralokinumab + TCS im Mittel um -11,32 Punkte. Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,28 [95 %-KI: -0,55; -0,02].

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Baseline	250 (99,2)	17,6 (7,07)		125 (99,2)	17,2 (7,15)			
Woche 2	249 (98,8)	8,6 (6,22)	-8,98 (0,37)	121 (96,0)	9,8 (7,21)	-7,48 (0,53)	-1,50 [-2,76; -0,24] 0,02	-0,21 [-0,43; 0,01]
Woche 4	245 (97,2)	7,4 (6,28)	-10,08 (0,39)	122 (96,8)	9,1 (7,39)	-8,17 (0,55)	-1,90 [-3,22; -0,58] 0,005	-0,26 [-0,47; -0,04]
Woche 6	242 (96,0)	6,3 (5,75)	-11,02 (0,36)	123 (97,6)	8,4 (6,88)	-9,01 (0,51)	-2,01 [-3,23; -0,79] 0,001	-0,28 [-0,50; -0,06]
Woche 8	239 (94,8)	6,2 (5,71)	-11,36 (0,37)	120 (95,2)	8,1 (6,80)	-9,21 (0,52)	-2,15 [-3,40; -0,90] < 0,001	-0,28 [-0,50; -0,06]
Woche 12	227 (90,1)	5,7 (5,50)	-11,81 (0,38)	116 (92,1)	7,9 (7,06)	-9,18 (0,53)	-2,63 [-3,91; -1,35] < 0,001	-0,34 [-0,56; -0,11]
Woche 16	237 (94,0)	5,7 (6,02)	-11,72 (0,38)	119 (94,4)	8,4 (7,30)	-9,06 (0,54)	-2,67 [-3,97; -1,37] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,14]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	137 (99,3)	15,9 (6,53)		134 (97,8)	16,4 (6,33)			
Woche 2	132 (95,7)	8,5 (6,17)	-7,51 (0,44)	131 (95,6)	9,2 (6,47)	-7,15 (0,45)	-0,36 [-1,61; 0,88] 0,566	-0,06 [-0,30; 0,18]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 4	135 (97,8)	6,7 (5,98)	-9,09 (0,47)	130 (94,9)	7,8 (6,27)	-8,26 (0,48)	-0,83 [-2,16; 0,50] 0,219	-0,13 [-0,37; 0,11]
Woche 6	126 (91,3)	6,0 (5,79)	-9,83 (0,50)	123 (89,8)	7,3 (6,07)	-8,55 (0,50)	-1,28 [-2,66; 0,11] 0,072	-0,18 [-0,43; 0,07]
Woche 8	128 (92,8)	5,4 (5,11)	-10,29 (0,45)	127 (92,7)	6,9 (5,70)	-8,94 (0,45)	-1,35 [-2,61; -0,09] 0,035	-0,21 [-0,45; 0,04]
Woche 12	124 (89,9)	5,0 (3,92)	-10,58 (0,42)	123 (89,8)	6,8 (5,89)	-9,36 (0,42)	-1,22 [-2,39; -0,04] 0,043	-0,19 [-0,44; 0,06]
Woche 16	118 (85,5)	4,5 (3,88)	-11,14 (0,40)	120 (87,6)	6,5 (5,63)	-9,7 (0,40)	-1,44 [-2,56; -0,32] 0,012	-0,23 [-0,48; 0,03]
Woche 20	111 (80,4)	4,1 (3,92)	-11,51 (0,41)	102 (74,5)	6,2 (5,67)	-9,75 (0,42)	-1,77 [-2,93; -0,60] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,01]
Woche 26	116 (84,1)	4,3 (4,31)	-11,32 (0,42)	110 (80,3)	6,3 (5,26)	-9,51 (0,43)	-1,81 [-2,99; -0,62] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Means</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3								
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	250 (99,2)	17,6 (7,07)		125 (99,2)	17,2 (7,15)			
Woche 16	237 (94,0)	5,7 (6,02)	-11,72 (0,38)	119 (94,4)	8,4 (7,30)	-9,06 (0,54)	-2,67 [-3,97; -1,37] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,14]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	250 (99,2)	17,6 (7,07)		125 (99,2)	17,2 (7,15)			
Woche 16	239 (94,8)	5,7 (6,00)	-11,74 (0,39)	120 (95,2)	8,3 (7,27)	-8,95 (0,55)	-2,78 [-4,10; -1,47] < 0,001	-0,38 [-0,60; -0,15]
ECZTRA 7								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	137 (99,3)	15,9 (6,53)		134 (97,8)	16,4 (6,33)			
Woche 16	118 (85,5)	4,5 (3,88)	-11,14 (0,40)	120 (87,6)	6,5 (5,63)	-9,7 (0,40)	-1,44 [-2,56; -0,32] 0,012	-0,23 [-0,48; 0,03]
Woche 26	116 (84,1)	4,3 (4,31)	-11,32 (0,42)	110 (80,3)	6,3 (5,26)	-9,51 (0,43)	-1,81 [-2,99; -0,62] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,02]

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	137 (99,3)	15,9 (6,53)		134 (97,8)	16,4 (6,33)			
Woche 16	119 (86,2)	4,5 (3,87)	-11,29 (0,41)	122 (89,1)	6,4 (5,60)	-9,61 (0,40)	-1,68 [-2,82; -0,55] 0,004	-0,27 [-0,52; -0,01]
Woche 26	119 (86,2)	4,4 (4,42)	-11,51 (0,41)	115 (83,9)	6,2 (5,20)	-10,01 (0,42)	-1,5 [-2,66; -0,34] 0,011	-0,24 [-0,49; 0,02]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie randomisierte Behandlung (beide Studien) als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Means</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; N: <i>Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt</i>; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; TCI: <i>Topische Calcineurininhibitoren</i>; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf für beide Studien zusätzlich grafisch dargestellt.

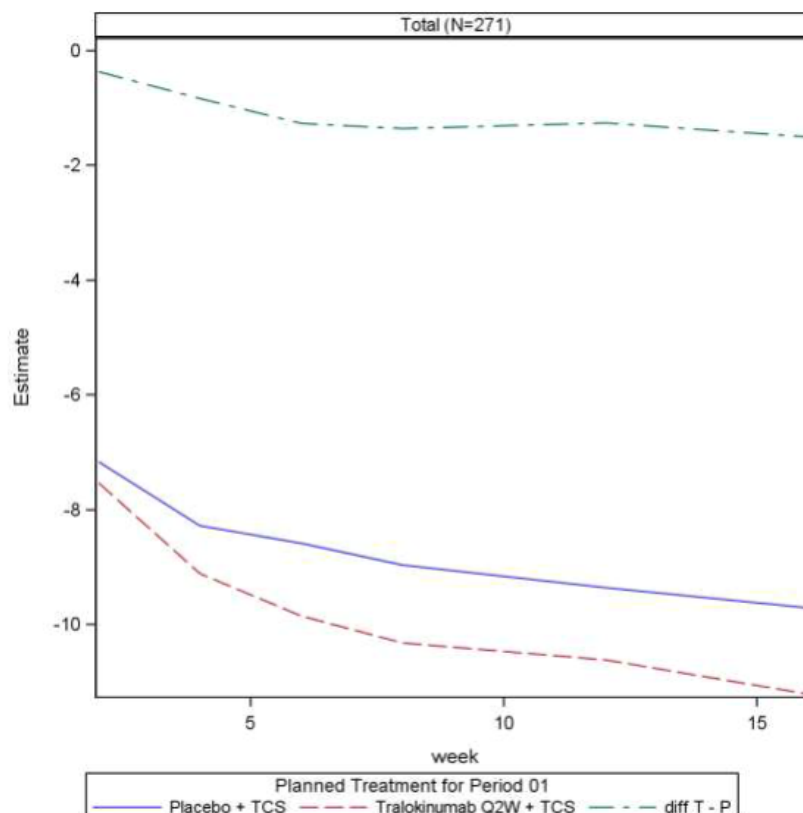


Abbildung 14: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 3

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und geografischer Region, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

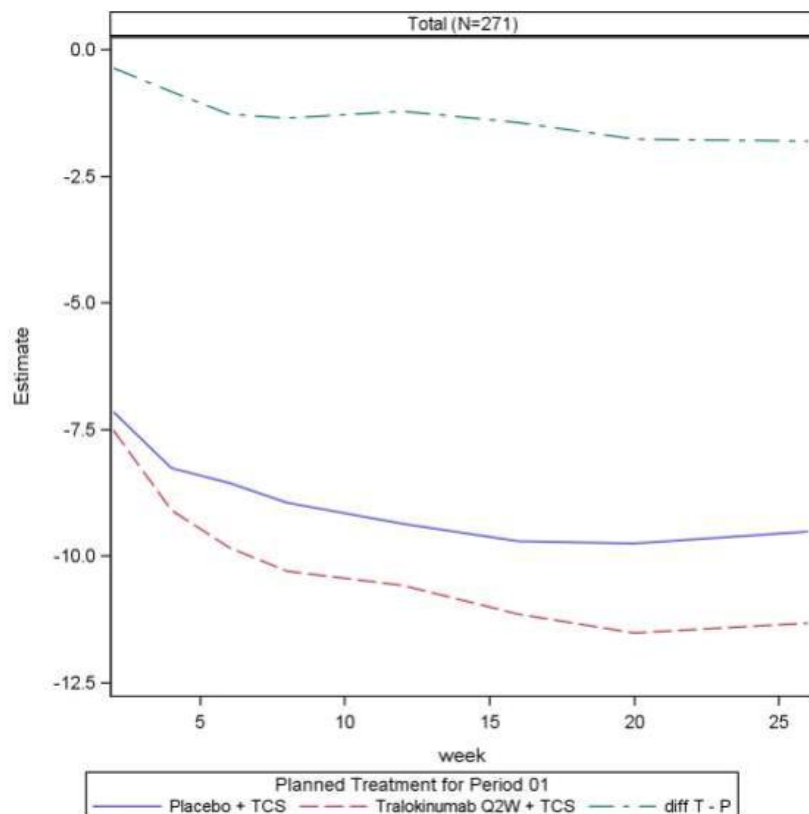


Abbildung 15: Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafischen Darstellungen (Abbildung 14 und Abbildung 15) verdeutlichen die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des DLQI im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS, wobei sich die Kurven bereits in den ersten Wochen deutlich und dauerhaft trennen.

4.3.1.3.8.3 Ergänzende Analysen: DLQI 0/1

Tabelle 4-71: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1 in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Responder¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, Woche 32					
DLQI 0/1 n/N (%)	32/69 (46,4)	19/69 (27,5)	9/95 (9,5)	17/79 (21,5)	11/41 (26,8)
Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 32 werden als Non-Responder gewertet ¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung. DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 32 Wochen in der Studie ECZTRA 3 zeigt die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Dabei ist anzumerken, dass die Patienten innerhalb der Studie auf Basis des Ansprechens nach 16 Wochen, definiert als Erreichen eines IGA 0/1 oder EASI75, re-randomisiert wurden. Im klinischen Alltag fließen zusätzliche Faktoren in diese Entscheidung ein. Grundsätzlich kann laut Fachinformation bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [13].

Weiterhin sprechen bis Woche 32 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und deshalb weitere 16 Wochen in zweiwöchentlichem Intervall mit Tralokinumab behandelt wurden. Dies bestätigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren [13] und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

Tabelle 4-72: Deskriptive Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung: mit Erreichen von DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)
ECZTRA 7 Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 6; Placebo + TCS: FAS = 8			
DLQI 0/1	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	6	2 (33,3)
	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	8	1 (12,5)
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie wurden als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Auf Grund der geringen Anzahl Patienten mit vorheriger Dupilumab-Behandlung werden die Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Auf die Angabe von Effektschätzern und p-Wert wird verzichtet, da diese nicht aussagekräftig sind.			
DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>			

Ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigt sich auch für die Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung. Auch diese vorbehandelten Patienten können somit von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab profitieren.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Der DLQI stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [69], der von nationalen und internationalen Leitlinien [7,

58] valides Mittel zur Bestimmung der Lebensqualität empfohlen wird. Der DLQI wurde im Rahmen der vorgestellten Studien nach standardisierten Vorgaben erhoben. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „DLQI“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Der SF-36 wurde im Rahmen der Studie ECZTRA 3 nicht erhoben und kann daher nicht ausgewertet werden.
ECZTRA 7	Der SF-36 ist ein etablierter, generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der auch im Bereich chronischer Hauterkrankungen Anwendung findet [72, 75-77]. Er umfasst 36 Fragen aus acht Dimensionen (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, mentale Gesundheit, eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit) mit drei bis sechs unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten. Je vier dieser Dimensionen werden zu einem Summenscore für die körperlichen (PCS) und die psychischen (MCS) Komponenten zusammengezogen. Die Erfassung des SF-36 erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Visiten alle acht Wochen. • Veränderung der PCS (SF-36) im Vergleich zu Baseline • Veränderung der MCS (SF-36) im Vergleich zu Baseline Die dargestellte Operationalisierung war im Studienprotokoll [82] präspezifiziert.
MCS: <i>Mental Component Summary</i> des SF-36; PCS: <i>Physical Component Summary</i> des SF-36; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i>	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECZTRA 3	-	-	-	-	-	-
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 7

Bei der Studie ECZTRA 7 handelt es sich um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt das Full-Analysis-Set dar, auf Grund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

Der Endpunkt „Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline“ zeigt für die Teilauswertung der *Physical Component Summary* (siehe folgende Tabelle 4-75) nach 26 Wochen einen signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS mit einem Behandlungsunterschied von 2,13 [95 %-KI: 0,46; 3,80] Punkten ($p = 0,013$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt 0,27 [95 %-KI: 0,00; 0,53].

Die Auswertung der *Mental Component Summary* zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Tralokinumab + TCS und Placebo + TCS im Zeitverlauf. So beträgt der Behandlungsunterschied nach 26 Wochen -0,40 [95 %-KI: -2,18; 1,38] Punkte ($p = 0,661$).

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline ” aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 7, Physical Component Summary								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	134 (97,1)	44,5 (7,83)		134 (97,8)	44,5 (8,19)			
Woche 8	129 (93,5)	51,7 (7,07)	7,19 (0,54)	129 (94,2)	50,3 (7,06)	5,7 (0,54)	1,49 [-0,03; 3] 0,054	0,2 [-0,05; 0,44]
Woche 16	113 (81,9)	52,9 (6,85)	7,94 (0,59)	119 (86,9)	50,9 (7,78)	6,57 (0,58)	1,37 [-0,26; 2,99] 0,100	0,17 [-0,09; 0,43]
Woche 26	112 (81,2)	52,9 (7,4)	8,21 (0,6)	110 (80,3)	50,7 (7,62)	6,09 (0,6)	2,13 [0,46; 3,8] 0,013	0,27 [0,00; 0,53]
ECZTRA 7, Mental Component Summary								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Baseline	134 (97,1)	46,3 (9,74)		134 (97,8)	44,9 (11,42)			
Woche 8	129 (93,5)	49,7 (9,51)	3,7 (0,63)	129 (94,2)	49,6 (10,25)	4,13 (0,63)	-0,43 [-2,18; 1,32] 0,627	-0,05 [-0,3; 0,19]
Woche 16	113 (81,9)	49,9 (9,68)	3,58 (0,69)	119 (86,9)	49,5 (10,11)	4,08 (0,68)	-0,50 [-2,42; 1,42] 0,611	-0,06 [-0,32; 0,2]
Woche 26	112 (81,2)	51,4 (7,72)	4,53 (0,64)	110 (80,3)	50,4 (9,75)	4,93 (0,64)	-0,40 [-2,18; 1,38] 0,661	-0,05 [-0,31; 0,22]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse werden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix mit vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu								

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.								
¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS								
FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Means; MCS: <i>Mental Component Summary</i> des SF-36; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: <i>Physical Component Summary</i> des SF-36; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> / Standardfehler; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Sensitivitätsanalyse: Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 7, Physical Component Summary								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	134 (97,1)	44,5 (7,83)		134 (97,8)	44,5 (8,19)			
Woche 16	113 (81,9)	52,9 (6,85)	7,94 (0,59)	119 (86,9)	50,9 (7,78)	6,57 (0,58)	1,37 [-0,26; 2,99] 0,1	0,17 [-0,09; 0,43]
Woche 26	112 (81,2)	52,9 (7,4)	8,21 (0,6)	110 (80,3)	50,7 (7,62)	6,09 (0,6)	2,13 [0,46; 3,8] 0,013	0,27 [0,00; 0,53]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	134 (97,1)	44,5 (7,83)		134 (97,8)	44,5 (8,19)			
Woche 16	117 (84,8)	52,8 (6,79)	8,2 (0,61)	121 (88,3)	51 (7,75)	6,6 (0,6)	1,6 [-0,09; 3,28] 0,063	0,2 [-0,06; 0,46]
Woche 26	118 (85,5)	52,8 (7,38)	8,47 (0,62)	115 (83,9)	50,9 (7,60)	6,63 (0,62)	1,84 [0,11; 3,56] 0,037	0,23 [-0,03; 0,49]
ECZTRA 7, Mental Component Summary								
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137								
Primäre Analyse für das Dossier mittels MMRM²								
Baseline	134 (97,1)	46,3 (9,74)		134 (97,8)	44,9 (11,42)			

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

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) ¹	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 16	113 (81,9)	49,9 (9,68)	3,58 (0,69)	119 (86,9)	49,5 (10,11)	4,08 (0,68)	-0,5 [-2,42; 1,42] 0,611	-0,06 [-0,32; 0,2]
Woche 26	112 (81,2)	51,4 (7,72)	4,53 (0,64)	110 (80,3)	50,4 (9,75)	4,93 (0,64)	-0,4 [-2,18; 1,38] 0,661	-0,05 [-0,31; 0,22]
Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell³								
Baseline	134 (97,1)	46,3 (9,74)		134 (97,8)	44,9 (11,42)			
Woche 16	117 (84,8)	50,1 (9,57)	3,7 (0,72)	121 (88,3)	49,5 (10,08)	4,12 (0,7)	-0,42 [-2,41; 1,56] 0,675	-0,05 [-0,31; 0,21]
Woche 26	118 (85,5)	51,1 (7,88)	4,8 (0,66)	115 (83,9)	50,7 (9,7)	5,14 (0,66)	-0,34 [-2,18; 1,5] 0,715	-0,04 [-0,3; 0,22]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. ¹ Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS ² Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Im MMRM-Modell wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). ³ ANCOVA-Modell mit Berücksichtigung des Wertes zu Baseline, vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie randomisierter Behandlung als festen Effekten. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Means</i>; MCS: <i>Mental Component Summary</i> des SF-36; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; N: <i>Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt</i>; n: <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i>; PCS: <i>Physical Component Summary</i> des SF-36; SD: <i>Standard Deviation</i> / <i>Standardabweichung</i>; SE: <i>Standard Error</i> / <i>Standardfehler</i>; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i>; TCI: <i>Topische Calcineurininhibitoren</i>; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>								

Die Sensitivitätsanalyse mittels präspezifiziertem ANCOVA-Modell zur Auswertung des Zeitverlaufs zeigt in beiden Studien nur minimale Unterschiede im Vergleich zur primären Analyse dieses Dokuments mittels MMRM und bestätigt damit die Robustheit der dargestellten Ergebnisse.

Grafische Darstellung: Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline

Im Folgenden werden die Ergebnisse des patientenberichteten Endpunkts im Zeitverlauf – wie gefordert – zusätzlich grafisch dargestellt.

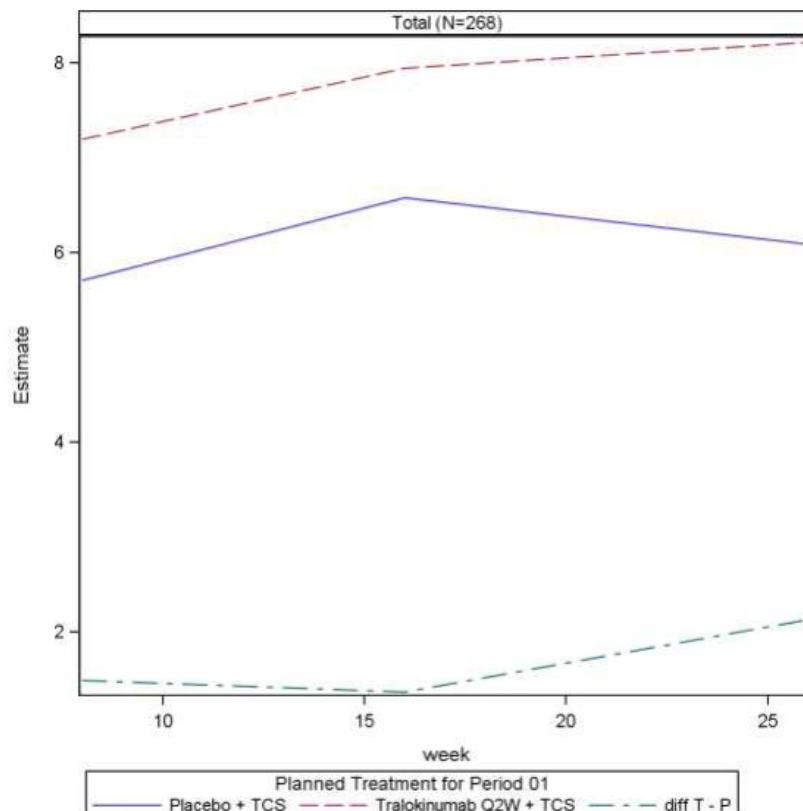


Abbildung 16: Veränderung des SF-36 (PCS) im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

Die grafische Darstellung (Abbildung 16) verdeutlicht die im Studienverlauf zunehmende Verbesserung des SF-36 PCS im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab + TCS fällt dabei stärker aus als unter Placebo + TCS.

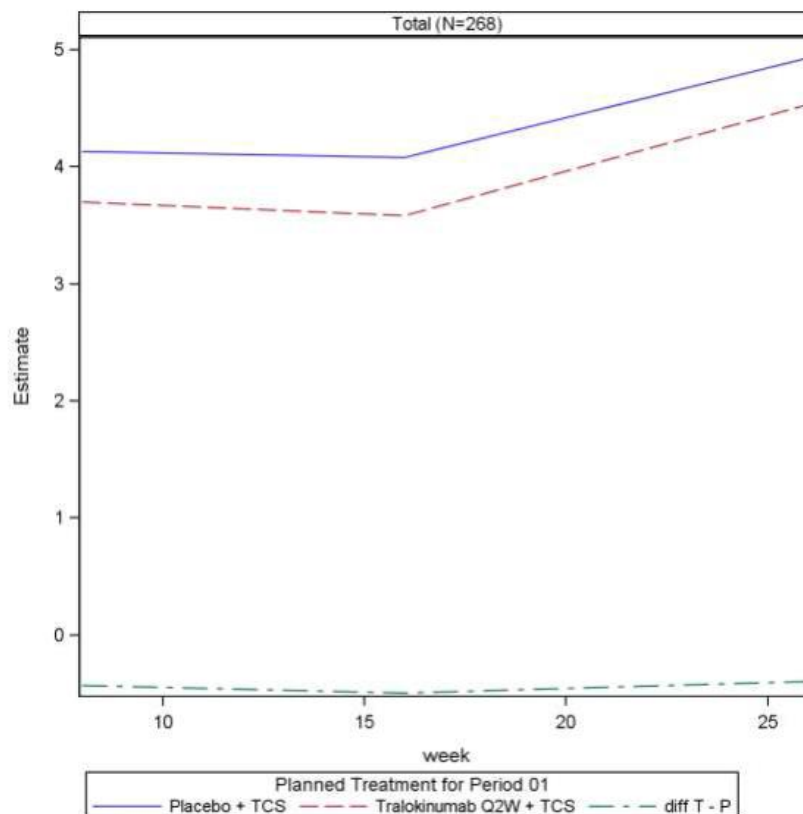


Abbildung 17: Veränderung des SF-36 (MCS) im Vergleich zu Baseline bis Woche 26, Studie ECZTRA 7.

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten.

In der grafischen Darstellung (Abbildung 17) ist zu erkennen, dass keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung des SF-36 MCS im Vergleich zu Baseline zwischen den Studienarmen vorliegen.

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.

Der Endpunkt wurde nur im Rahmen der Studie ECZTRA 7 erhoben.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Der SF-36 stellt einen

validierten, patientenberichteten, generischen Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten dar, der auch im Bereich chronischer Hauterkrankungen Anwendung findet [72, 75-77]. Der SF-36 wurde in der Studie ECZTRA 7 nach standardisierten Vorgaben erhoben. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „SF-36“ auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.10 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung der Endpunkte für Sicherheit und unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 3	Das Erfassen von unerwünschten Ereignissen (UE) und des Sicherheitsprofils der Studienmedikation ist ein in allen klinischen Studien unerlässlicher Vorgang und durch verbindliche internationale Standards geregelt [80]. Innerhalb der Studie ECZTRA 3 wurden alle unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt der Einwilligung bis zum definierten Ende der Studie nach internationalen Standards erfasst und anhand des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, Version 20.0.) kodiert. Weiterhin wurden <i>a priori</i> definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse analysiert. Nach den Vorgaben des G-BA erfolgt in einigen Fällen zudem die Aufschlüsselung nach Organklassensystem (<i>System Organ Class</i>, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>preferred Term</i>, PT). Definition der unerwünschten Ereignisse Die Definition eines UE entspricht dem internationalen ICH-Standard [80] und umfasst jedes unerwünschte Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher umfasst ein UE jegliche ungünstigen oder ungewollten Zeichen (inklusive abnormaler Laborparameter), Symptome oder auftretenden Erkrankungen im Studienzeitraum. Weiterhin umfasst diese Definition explizit: • Versehentliche Verletzungen • Mit Studienprozeduren assoziierte Ereignisse • Gründe für sämtliche nachteiligen und ungeplanten Änderungen der Medikation (Dosis und/oder Arzneimittel) • Klinisch signifikante Verschlechterungen von bereits vorhandenen Erkrankungen • Gründe für Klinikaufnahme oder operative Eingriffe, sofern diese nicht bereits vor Studienteilnahme geplant waren. <u>Schweregrade von unerwünschten Ereignissen</u> Der Schweregrad eines UE wurde auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeordnet. Da die Erfassung des

Schweregrades von unerwünschten Ereignissen nicht mittels CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation vorgenommen wurde, wird in diesem Dossier auf die detaillierte Darstellung verzichtet und an entsprechenden Stellen lediglich der Anteil an milden und moderaten UE deskriptiv im Text dargestellt.

Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches Auftreten eines medizinischen Ereignisses, dass

- Zum Tod des Patienten führt oder lebensbedrohlich ist
- Einen stationären Aufenthalt oder die Verlängerung dessen nach sich zieht. Geplante stationäre Aufenthalte oder deren Verlängerung erfüllen nicht die Kriterien eines SUE, sollten aber dennoch dokumentiert werden.
- Im Ergebnis zu einer signifikanten oder persistierenden Behinderung, Beeinträchtigung oder Einschränkung führt
- Dessen Folge eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler ist
- Eine medizinisch wesentliche Gegebenheit ist. Umfasst davon sind Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich sind oder einen stationären Aufenthalt verlangen, die aber den Patienten gefährden können oder Maßnahmen zur Verhinderung der soeben genannten Ereignisse erfordern. Beispiele sind intensive medizinische Behandlungen in Notaufnahmen oder der Wohnung des Patienten gegen allergische Bronchialmuskelkrämpfe, Blutdyskrasien und Krämpfe, die nicht zu einem stationären Aufenthalt und Entwicklung einer Medikamenten-abhängigkeit oder missbrauch führen.

Safety-Analysis-Set

Alle Auswertungen und Operationalisierungen des Endpunkts „Sicherheit“ werden mit dem jeweiligen Safety-Analysis-Set (SAS) der Studie durchgeführt. Dieses besteht aus allen zu Studienbeginn randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhalten haben und für die Daten zur Sicherheit nach Baseline vorliegen. Da alle Patienten direkt nach Erhalt der ersten Dosis zu Woche 0 im Hinblick auf spontane Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet wurden, sind für alle exponierten Patienten Daten nach Baseline vorhanden. Das SAS entspricht somit dem FAS.

Der Endpunkt „Sicherheit“ wird operationalisiert als:

- Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse
- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 10 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden
- Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT:
 - Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis
 - Eczema herpeticum
 - Maligne Erkrankungen
 - Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern

	- Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen - Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT
ECZTRA 7	Analog zur Studie ECZTRA 3; mit folgender Operationalisierung: - Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge - Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse - Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 10 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse - Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT: - Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis - Eczema herpeticum - Maligne Erkrankungen - Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern - Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen - Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT
AESI: Adverse Event of Special Interest / UE von besonderem Interesse; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ICH: <i>International Council for Harmonisation</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit und unerwünschte Ereignisse“ 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
ECZTRA 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ECZTRA 7	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Es handelt sich jeweils um multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppen Phase-III-Studien. Die Erfassung von UE erfolgt in beiden Studien durch verblindete Prüfarzte. Die Daten-Grundlage der vorliegenden Auswertung stellt jeweils das SAS dar, das mit dem FAS identisch ist. Auf Grund der vollständigen und standardisierten Erfassung der unerwünschten Ereignisse kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen in keiner der Studien weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende, Aspekte vor. Dies gilt auch für die im Zeitraum der ECZTRA 7 aufgetretenen COVID-19-Pandemie (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in beiden gezeigten Studien insgesamt als niedrig einzuschätzen.

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.

4.3.1.3.10.1 Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	0 (0)	-	-
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	0 (0)	-	
ECZTRA 7, Woche 26				
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	0 (0)	-	-
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	0 (0)	-	

¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS

² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7)

IGA: *Investigator's Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: *Safety-Analysis-Set*; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: *Topical Corticosteroids*

In den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.10.2 Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	Anzahl d. Ereignisse	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	180 (71,4)	504	1,07 [0,93; 1,23] 1,28 [0,79; 2,08]	0,3262
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	84 (66,7)	184	4,7 [-4,70; 14,10]	
ECZTRA 7, Woche 26					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	107 (77,5)	385	0,98 [0,87; 1,11] 0,93 [0,52; 1,65]	0,7999
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	108 (78,8)	423	-1,3 [-11,00; 8,50]	
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

In der „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ zeigt sich in der Studie ECZTRA 3 zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,3262$). So geben 71,4 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis zu Protokoll, unter Placebo + TCS ist dies bei 66,7 % der Patienten der Fall. Die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse wurde dabei vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ (62,3 % und 26,2 % für Tralokinumab + TCS, 54,8 % und 23,8 % für Placebo + TCS) klassifiziert und im Ergebnis als *Recovered/Resolved* (66,3 % und 61,9 % in den Studienarmen) vermerkt.

In der Studie ECZTRA 7 ist die „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ zwischen den Behandlungsarmen nahezu identisch. So geben 77,5 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS und 78,8 % der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE an. Das resultierende relative Risiko entspricht 0,98 [95 %-KI: 0,87; 1,11]. Die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse wurde dabei vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ (77,9 % und 21,3 % für Tralokinumab + TCS, 69,3 % und 28,6 % für Placebo + TCS) klassifiziert.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	Anzahl d. Ereignisse	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	178 (70,6)	494	1,10 [0,95; 1,27]	0,1972
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	81 (64,3)	168	1,37 [0,85; 2,22]	
				6,2 [-3,30; 15,8]	
ECZTRA 7, Woche 26					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	106 (76,8)	361	0,98 [0,87; 1,12]	0,8030
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	107 (78,1)	391	0,93 [0,53; 1,64]	
				-1,3 [-11,00; 8,62]	

¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS

² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7)

IGA: *Investigator's Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: *Safety-Analysis-Set*; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: *Topical Corticosteroids*

Beim Erfassen von UE werden auch erkrankungsbezogene Ereignisse berichtet, die bereits über Morbiditätsendpunkte abgebildet sind. Um eine solche doppelte Erfassung zu vermeiden, wird gefordert, eine erneute Analyse der UE mit Ausschluss dieser Ereignisse durchzuführen. Im Rahmen dieses Dossiers betrifft dies vor allem die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“.

Die Analyse des Endpunkts „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ zeigt in beiden Studien nur unwesentliche Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.10.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126				
Augenerkrankungen	25 (9,9)	4 (3,2)	3,12 [1,12; 8,68] 3,50 [1,17; 10,50] 6,7 [2,02; 11,50]	0,0191
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (10,7)	9 (7,1)	1,49 [0,73; 3,06] 1,55 [0,71; 3,40] 3,5 [-2,40; 9,43]	0,2711
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43 (17,1)	12 (9,5)	1,81 [0,99; 3,31] 1,99 [1,00; 3,94] 7,7 [0,80; 14,60]	0,0459
<i>Reaktion an der Injektionsstelle</i>	17 (6,7)	0 (0)	- - 6,7 [3,63; 9,81]	0,0026
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (47,6)	46 (36,5)	1,30 [1,01; 1,69] 1,63 [1,03; 2,56] 11,1 [0,97; 21,20]	0,0346
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	19 (7,5)	6 (4,8)	1,55 [0,64; 3,79] 1,60 [0,62; 4,11] 2,6 [-2,30; 7,57]	0,3271
<i>Konjunktivitis</i>	28 (11,1)	4 (3,2)	3,46 [1,25; 9,58] 3,95 [1,33; 11,70] 7,8 [2,97; 12,70]	0,0087
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	49 (19,4)	14 (11,1)	1,75 [1,02; 3,01] 2,00 [1,04; 3,85] 8,3 [1,16; 15,40]	0,0363
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (5,2)	5 (4,0)	1,31 [0,48; 3,60] 1,32 [0,46; 3,77] 1,2 [-3,20; 5,63]	0,5974
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (7,1)	5 (4,0)	1,79 [0,68; 4,68] 1,86 [0,67; 5,14] 3,2 [-1,50; 7,81]	0,2269
Erkrankungen des Nervensystems	29 (11,5)	8 (6,3)	1,80 [0,85; 3,78] 1,93 [0,85; 4,40] 5,1 [-0,65; 10,8]	0,113
<i>Kopfschmerz</i>	22 (8,7)	6 (4,8)	1,81 [0,77; 4,29]	0,1663

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
			1,93 [0,75; 4,95] 3,9 [-1,10; 8,91]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (11,5)	12 (9,5)	1,21 [0,64; 2,28] 1,24 [0,61; 2,50] 2,0 [-4,50; 8,52]	0,5541
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	30 (11,9)	24 (19,0)	0,63 [0,38; 1,02] 0,58 [0,32; 1,03] -7,1 [-15,00; 0,81]	0,0628
<i>Dermatitis atopisch</i>	6 (2,4)	10 (7,9)	0,30 [0,11; 0,82] 0,28 [0,10; 0,80] -5,5 [-11,00; -0,44]	0,0125
ECZTRA 7, Woche 26				
Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137				
Augenerkrankungen	14 (10,1)	9 (6,6)	1,54 [0,69; 3,44] 1,61 [0,67; 3,84] 3,6 [-3,00; 10,10]	0,2842
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (10,9)	16 (11,7)	0,93 [0,48; 1,81] 0,92 [0,44; 1,95] -0,8 [-8,30; 6,68]	0,8349
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (15,2)	13 (9,5)	1,59 [0,83; 3,03] 1,70 [0,81; 3,57] 5,6 [-2,10; 13,30]	0,1576
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74 (53,6)	83 (60,6)	0,89 [0,72; 1,09] 0,76 [0,47; 1,22] -6,8 [-18,00; 4,82]	0,2533
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	10 (7,2)	10 (7,3)	1,00 [0,43; 2,31] 1,00 [0,40; 2,47] -0,0 [-6,20; 6,12]	0,9930
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	37 (26,8)	35 (25,5)	1,05 [0,71; 1,57] 1,08 [0,63; 1,84] 1,4 [-9,00; 11,80]	0,7928

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (9,4)	10 (7,3)	1,29 [0,59; 2,84] 1,32 [0,56; 3,08] 2,1 [-4,50; 8,74]	0,5243
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (16,7)	18 (13,1)	1,27 [0,72; 2,24] 1,32 [0,68; 2,57] 3,5 [-4,90; 12,00]	0,4116
Erkrankungen des Nervensystems	24 (17,4)	21 (15,3)	1,13 [0,66; 1,94] 1,16 [0,61; 2,20] 2,0 [-6,70; 10,80]	0,6516
<i>Kopfschmerz</i>	21 (15,2)	13 (9,5)	1,61 [0,84; 3,09] 1,71 [0,82; 3,57] 5,7 [-2,00; 13,50]	0,1506
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (11,6)	29 (21,2)	0,55 [0,31; 0,96] 0,49 [0,25; 0,95] -9,5 [-18,00; -0,84]	0,0335
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (18,8)	36 (26,3)	0,71 [0,46; 1,12] 0,65 [0,37; 1,15] -7,5 [-17,00; 2,33]	0,1365
<i>Dermatitis atopisch</i>	7 (5,1)	16 (11,7)	0,44 [0,19; 1,03] 0,41 [0,16; 1,02] -6,6 [-13,00; -0,07]	0,0498
Gefäusserkrankungen	4 (2,9)	11 (8,0)	0,36 [0,12; 1,10] 0,34 [0,10; 1,09] -5,2 [-11,00; 0,16]	0,0596
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

ECZTRA 3: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In der Studie ECZTRA 3 traten innerhalb der 16-wöchigen Behandlungsphase am häufigsten UE der folgenden SOC auf: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich für die nachfolgenden SOC.

SOC „Augenerkrankungen“

Hinweis: die PT „Konjunktivitis“ und PT „virale Konjunktivitis“ werden nach MedDRA-Terminologie primär dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet und daher aus Gründen der Konsistenz auch dort ausgewertet.

Für die SOC „Augenerkrankungen“ berichten 25 Patienten (9,9 %) im Tralokinumab + TCS-Arm ein UE, im Kontrollarm ist dies bei 4 Patienten (3,2 %) der Fall. Damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Tralokinumab + TCS mit einem relativen Risiko von 3,12 [95 %-KI: 1,12; 8,68]. Mehrfachnennungen von PT dieses SOC der Patienten unter Tralokinumab + TCS-Behandlung betreffen: „Konjunktivitis allergisch“ (5 Patienten (2,0 %)), „Trockenes Auge“ (5 Patienten (2,0 %)), „Augenjucken“ (4 Patienten (1,6 %)) und „Blepharitis“ (3 Patienten (1,2 %)). Im Placebo + TCS-Arm berichten 2 Patienten (1,6 %) den PT „Konjunktivitis allergisch“, weitere PT werden nur einmalig genannt.

SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“

Die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0459$, relatives Risiko 1,81 [95 %-KI: 0,99; 3,31]), da 43 Patienten (17,1 %) im Behandlungsarm, aber nur 12 (9,5 %) im Kontrollarm ein UE berichten. Dieses Ergebnis wird vor allem durch einen Unterschied im untergeordneten PT „Reaktion an der Injektionsstelle“ vermittelt, da dort für 6,7 % der Patienten im Tralokinumab + TCS-Arm Ereignisse vermerkt sind, während im Placebo + TCS-Arm keine UE aufgetreten sind. Bei einem Patienten des Tralokinumab + TCS-Arms führte ein solches UE zum Studienabbruch (siehe auch Tabelle 4-88).

SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“

Patienten mit atopischer Dermatitis leiden, unter anderem, auf Grund der Störung der Hautbarriere, einer Immundysregulation und häufiger medikamentöser Immunsuppression generell an einer erhöhten Anfälligkeit für virale und bakterielle Infektionen der Haut und der Atemwege oder systemischen Infekten [95-99].

Es ist daher nicht überraschend, dass viele Patienten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichten (47,6 % unter Tralokinumab + TCS, 36,5 % unter Placebo + TCS). Es ergibt sich insgesamt ein statistisch signifikanter Nachteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0346$, relatives Risiko 1,30 [95 %-KI: 1,01; 1,69]). Im nachgelagerten PT „Infektion der oberen Atemwege“ zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p = 0,3271$). Im PT „virale Infektion der oberen Atemwege“ berichten 19,4 % der Patienten unter Tralokinumab + TCS gegenüber 11,1 % der Patienten unter Placebo + TCS ein UE, womit sich ein Vorteil zugunsten von Placebo + TCS ergibt.

Statistisch signifikant, und bereits durch die Erfahrungen mit Dupilumab bekannt [37, 100-103], sind UE des PT „Konjunktivitis“, die bei 11,1 % der Patienten im Tralokinumab + TCS-Arm im Vergleich zu 3,2 % der Patienten unter Placebo + TCS-Behandlung auftreten ($p = 0,0087$, relatives Risiko 3,46 [95 %-KI: 1,25; 9,58]). Alle Events dieses PT wurden als „mild“ oder „moderat“ eingestuft. In einem Fall führte ein solches UE zum Studienabbruch

(siehe auch Tabelle 4-88). Zwar haben Patienten mit atopischer Dermatitis grundsätzlich bereits ein höheres Risiko für Erkrankungen des Auges [104], die genaue Ursache der Häufung von Konjunktivitis unter Dupilumab- oder Tralokinumab-Behandlung ist bisher jedoch nicht geklärt. In der klinischen Praxis können auftretende Fälle von Konjunktivitis in der Regel gut mit topischen Medikamenten behandelt werden [103-105], weshalb analog zu Dupilumab der Nutzen von Tralokinumab in anderen Bereichen diesen Schaden deutlich überwiegt.

SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Innerhalb des SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ liegt mit „Dermatitis atopisch“ ein statistisch signifikanter PT vor, da im Behandlungsarm 2,4 % der Patienten ein UE berichten, während dies im Kontrollarm bei 7,9 % der Patienten eintritt. Daraus resultiert ein relatives Risiko von 0,30 [95 %-KI: 0,11; 0,82] ($p = 0,0125$) zugunsten von Tralokinumab + TCS.

ECZTRA 7: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In der Studie ECZTRA 7 traten innerhalb der 26-wöchigen Behandlungsphase am häufigsten UE der folgenden SOC auf: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen“.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich für die folgenden SOC.

SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“

Innerhalb des SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ berichten unter Tralokinumab + TCS 11,6 % der Patienten ein UE, im Vergleich zum Kontrollarm (21,2 % der Patienten mit UE) ergibt sich somit ein relatives Risiko von 0,55 [95 %-KI: 0,31; 0,96] ($p = 0,0335$), wobei keiner der zugehörigen PT gehäuft auftritt.

SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ liegt mit „Dermatitis atopisch“ ein statistisch signifikanter PT vor, da im Behandlungsarm 5,1 % der Patienten ein UE berichten, während dies im Kontrollarm bei 11,7 % der Patienten eintritt. Daraus resultiert ein relatives Risiko von 0,44 [95 %-KI: 0,19; 1,03] ($p = 0,0498$) zugunsten von Tralokinumab + TCS.

4.3.1.3.10.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	Anzahl d. Ereignisse	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	2 (0,8)	2	0,24 [0,04; 1,34]	0,0765
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	4 (3,2)	4	0,23 [0,04; 1,32] -2,4 [-5,70; 0,83]	
ECZTRA 7, Woche 26					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	1 (0,7)	1	0,20 [0,02; 1,68]	0,1007
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	5 (3,6)	9	0,20 [0,02; 1,70] -2,9 [-6,30; 0,54]	
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Die grundsätzlich niedrige Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie ECZTRA 3 bis Woche 16 verdeutlicht das gute, mit Placebo vergleichbare, Sicherheitsprofil von Tralokinumab. Lediglich zwei Patienten (0,8 %) im Tralokinumab + TCS-Behandlungsarm der Studie ECZTRA 3 berichten von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + TCS (vier Patienten (3,2 %) mit SUE) ergibt sich ein relatives Risiko von 0,24 [95 %-KI: 0,04; 1,34] ohne statistische Signifikanz ($p = 0,0765$). Keines dieser SUE führte zum Abbruch der Studienteilnahme. Zudem wurden alle SUE vom Prüfarzt als nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Verbindung stehend („*not related to IMP*“) eingestuft.

Innerhalb der Studie ECZTRA 7 tritt unter Tralokinumab + TCS bei einem Patienten (0,7 %) ein SUE auf. Im Vergleich zur Behandlung unter Placebo + TCS mit SUE bei fünf Patienten (3,6 %) zeigt sich somit ein numerischer Vorteil für Tralokinumab + TCS, der in einem relativen Risiko von 0,20 [95 %-KI: 0,02; 1,68] resultiert ($p = 0,1007$). Nach Einschätzung des Prüfarztes sind drei der neun SUE im Placebo + TCS-Arm (in zwei Patienten) möglicherweise mit dem Arzneimittel in Verbindung zu bringen („*drug-related*“). Zwei Patienten (1,5 %) im Kontrollarm brachen die Studie auf Grund von SUE ab.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	Anzahl d. Ereignisse	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	2 (0,8)	2	0,24 [0,04; 1,34]	0,0765
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	4 (3,2)	4	0,23 [0,04; 1,32] -2,4 [-5,70; 0,83]	
ECZTRA 7, Woche 26					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	1 (0,7)	1	0,20 [0,02; 1,68]	0,1007
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	5 (3,6)	8	0,20 [0,02; 1,70] -2,9 [-6,30; 0,54]	

¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS

² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7)

IGA: *Investigator's Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: *Safety-Analysis-Set*; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: *Topical Corticosteroids*

Die Analyse des Endpunkts „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ zeigt in beiden Studien nur unwesentliche Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung (Tabelle 4-83).

4.3.1.3.10.5 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16				
Es liegen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden				
ECZTRA 7, Woche 26				
Es liegen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden				
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7)				

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	RR [95 %-KI]² OR [95 %-KI]² RD [95 %-KI]²	p-Wert²
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Im Rahmen der Studien zeigen sich bis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt keine häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

4.3.1.3.10.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	RR [95 %-KI]² OR [95 %-KI]² RD [95 %-KI]²	p-Wert²
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126				
Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis				
Augenerkrankungen	6 (2,4)	2 (1,6)	1,48 [0,31; 7,12] 1,50 [0,30; 7,61] 0,8 [-2,10; 3,64]	0,6213
<i>Konjunktivitis allergisch</i>	5 (2,0)	2 (1,6)	1,23 [0,25; 6,16] 1,24 [0,23; 6,53] 0,4 [-2,40; 3,13]	0,8018
<i>Keratitis</i>	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,19]	0,4738
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (11,1)	5 (4,0)	2,77 [1,10; 7,00] 3,04 [1,14; 8,11] 7,0 [1,91; 12,1]	0,0205
<i>Konjunktivitis</i>	28 (11,1)	4 (3,2)	3,46 [1,25; 9,58] 3,95 [1,33; 11,70] 7,8 [2,97; 12,7]	0,0087
<i>virale Konjunktivitis</i>	0 (0)	1 (0,8)	- - -0,8 [-2,3; 0,76]	0,1605

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
Eczema herpeticum				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4)	1 (0,8)	0,50 [0,03; 7,42] 0,50 [0,03; 7,68] -0,4 [-2,20; 1,35]	0,6048
<i>Eczema herpeticum</i>	1 (0,4)	1 (0,8)	0,50 [0,03; 7,42] 0,50 [0,03; 7,68] -0,4 [-2,20; 1,35]	0,6048
Maligne Erkrankungen				
Innerhalb der Studie ECZTRA 3 sind bis Woche 16 keine malignen Erkrankungen nach Randomisierung diagnostiziert worden.				
Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,6)	7 (5,6)	0,29 [0,09; 0,97] 0,27 [0,08; 0,96] -3,9 [-8,20; 0,34]	0,0327
<i>Infizierte Hautzyste</i>	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761
<i>Paronychie</i>	0 (0)	1 (0,8)	- - -0,8 [-2,30; 0,76]	0,1675
<i>Impetigo</i>	1 (0,4)	1 (0,8)	0,52 [0,03; 8,40] 0,52 [0,03; 8,30] -0,4 [-2,10; 1,35]	0,6369
<i>Dermatitis infiziert</i>	0 (0)	4 (3,2)	- - -3,2 [-6,20; -0,11]	0,0048
<i>Zellulitis</i>	2 (0,8)	1 (0,8)	1,00 [0,09; 11,2] 1,00 [0,09; 11,1] -0,0 [-1,90; 1,90]	0,9983
ECZTRA 7, Woche 26				
Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137				
Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis				
Augenerkrankungen	9 (6,5)	4 (2,9)	2,23 [0,71; 7,03] 2,30 [0,70; 7,57] 3,6 [-1,40; 8,64]	0,1593
<i>Atopische Keratokonjunktivitis</i>	1 (0,7)	0 (0)	- - 0,7 [-0,69; 2,11]	0,3103
<i>Expositionskeratitis</i>	1 (0,7)	0 (0)	-	0,3279

SOC PT	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
			- 0,7 [-0,69; 2,17]	
<i>Konjunktivitis allergisch</i>	6 (4,3)	4 (2,9)	1,48 [0,43; 5,11] 1,50 [0,42; 5,40] 1,4 [-3,00; 5,88]	0,5286
<i>Tränensekretion verstaerkt</i>	1 (0,7)	0 (0)	- - 0,7 [-0,69; 2,17]	0,3103
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	6 (4,3)	4 (2,9)	1,49 [0,43; 5,24] 1,51 [0,42; 5,49] 1,4 [-3,00; 5,84]	0,5286
<i>Konjunktivitis</i>	6 (4,3)	2 (1,5)	2,96 [0,61; 14,5] 3,05 [0,60; 15,4] 2,9 [-1,10; 6,81]	0,1591
<i>Herpes des Auges</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
<i>Keratitis viral</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
Eczema herpeticum				
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)	- - 0,7 [-0,69; 2,17]	0,3103
<i>Eczema herpeticum</i>	1 (0,7)	0 (0)	- - 0,7 [-0,69; 2,17]	0,3103
Maligne Erkrankungen				
Innerhalb der Studie ECZTRA 7 sind bis Woche 26 keine malignen Erkrankungen nach Randomisierung diagnostiziert worden.				
Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern				
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,7)	7 (5,1)	0,14 [0,02; 1,15] 0,13 [0,02; 1,12] -4,4 [-8,30; -0,44]	0,0311
<i>Dermatitis infiziert</i>	1 (0,7)	4 (2,9)	0,24 [0,03; 2,19] 0,24 [0,03; 2,19] -2,2 [-5,40; 0,94]	0,171
<i>Handekzem</i>	0 (0)	1 (0,7)	- -	0,3243

SOC PT	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
			-0,7 [-2,10; 0,70]	
Hautinfektion mit Staphylokokken	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
oralen Herpes	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,20; 0,70]	0,3067
Wundinfektion	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
Zellulitis	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren im Studienprotokoll der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 jeweils Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis), Eczema herpeticum, maligne Erkrankungen und Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern, präspezifiziert.

Die Analyse dieser AESI zeigt in der ECZTRA 3 Studie zwei Ergebnisse mit signifikanten Effekten zwischen den Studienarmen. Zum einen treten mehr UE des PT „Konjunktivitis“ bei Behandlung mit Tralokinumab + TCS (28 Patienten, 11,1 %) im Vergleich zu Placebo + TCS (4 Patienten, 3,2 %) auf, womit ein relatives Risiko von 3,46 [95 %-KI: 1,25; 9,58] vorliegt (p = 0,0087). Alle Events dieses PT wurden als „mild“ oder „moderat“ eingestuft. In einem Fall führte ein solches UE zum Studienabbruch (siehe auch Tabelle 4-88). Zwar haben Patienten mit atopischer Dermatitis grundsätzlich bereits ein höheres Risiko für Erkrankungen des Auges [104], die genaue Ursache der Häufung von Konjunktivitis unter Dupilumab- oder Tralokinumab-Behandlung ist bisher jedoch nicht geklärt. In der klinischen Praxis können auftretende Fälle von Konjunktivitis in der Regel gut mit topischen Medikamenten behandelt werden [103-105], weshalb analog zu Dupilumab der Nutzen von Tralokinumab in anderen Bereichen diesen Schaden deutlich überwiegt.

Zum anderen tritt in der Studie ECZTRA 3 der PT „Dermatitis infiziert“ bei 4 Patienten (3,2 %) im Kontrollarm auf, während unter Tralokinumab + TCS kein solches UE berichtet wird (Risikodifferenz: -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11], $p = 0,0048$).

In der Studie ECZTRA 7 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für AESI nur im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, da einem Patienten mit diesem UE (0,7 %) unter Tralokinumab + TCS sieben Patienten mit diesem UE (5,1 %) im Kontrollarm entgegenstehen (relatives Risiko 0,14 [95 %-KI: 0,02; 1,15], $p = 0,0311$).

Somit bestätigt sich auch in dieser Auswertung das sehr gute, in großen Teilen mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab.

4.3.1.3.10.7 Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Studienarm	N	n (%) ¹	Anzahl d. Ereignisse	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	252	6 (2,4)	8	3,04 [0,37; 25,0] 3,12 [0,37; 26,6]	0,2763
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	126	1 (0,8)	1	1,6 [-0,82; 4,03]	
ECZTRA 7, Woche 26					
Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue	138	1 (0,7)	1	0,33 [0,03; 3,32] 0,33 [0,03; 3,22]	0,3198
Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	137	3 (2,2)	4	-1,4 [-4,30; 1,38]	
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Die geringe Anzahl an Studienabbrüchen auf Grund von unerwünschten Ereignissen bestätigt die Erfahrungen früherer Studien [106, 107] des guten, mit Placebo vergleichbaren, Sicherheitsprofils von Tralokinumab. Im Rahmen der Studie ECZTRA 3 brachen 6 Patienten (2,4 %) die Behandlung mit Tralokinumab + TCS innerhalb der ersten 16 Wochen auf Grund von unerwünschten Ereignissen ab. Unter Placebo + TCS war dies bei einem Patienten (0,8 %) der Fall, wodurch sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter

Unterschied ergibt ($p = 0,2763$). Eine detaillierte Auflistung der Abbruchgründe nach SOC/PT ist in Tabelle 4-88 zu finden.

Auch in ECZTRA 7 zeigen sich nur sehr niedrige Abbruchquoten auf Grund von UE. So setzten nur ein Patient unter Tralokinumab + TCS (0,7 %) und drei Patienten im Placebo + TCS-Arm (2,2 %) die Studienmedikation permanent auf Grund von UE ab, wodurch sich auch hier kein signifikanter Unterschied der Studienarme ergibt ($p = 0,3198$). Eine detaillierte Auflistung der Abbruchgründe nach SOC/PT ist in Tabelle 4-88 zu finden.

4.3.1.3.10.8 Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

SOC PT	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%) ¹	RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ²	p-Wert ²
ECZTRA 3, Woche 16				
Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,8)	0 (0)	- - 0,8 [-0,30; 1,91]	0,3123
Hernie	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,19]	0,4738
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,2)	0 (0)	- - 1,2 [-0,15; 2,52]	0,2229
Konjunktivitis	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,19]	0,4738
Otitis media	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,14]	0,4954
Grippe	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	RR [95 %-KI]² OR [95 %-KI]² RD [95 %-KI]²	p-Wert²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761
<i>Myalgie</i>	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,8)	0 (0)	- - 0,8 [-0,30; 1,91]	0,3123
<i>Angst</i>	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,19]	0,4738
<i>Stimmungsaenderung</i>	1 (0,4)	0 (0)	- - 0,4 [-0,38; 1,18]	0,4761
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (0,8)	- - -0,8 [-2,30; 0,76]	0,1627
<i>Dermatitis atopisch</i>	0 (0)	1 (0,8)	- - -0,8 [-2,30; 0,76]	0,1627
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	0 (0)	- - 0,7 [-0,69; 2,11]	0,3279
<i>Schmerzen an der Injektionsstelle</i>	1 (0,7)	0 (0)	- - -0,7 [-2,1; 0,70]	0,3279
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
<i>Apoplektischer Insult</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	Placebo + TCS ± TCI ± Rescue n (%)¹	RR [95 %-KI]² OR [95 %-KI]² RD [95 %-KI]²	p-Wert²
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
<i>Depressive Verstimmung</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
<i>Suizidgedanken</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
<i>Dermatitis atopisch</i>	0 (0)	1 (0,7)	- - -0,7 [-2,10; 0,70]	0,3243
¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS ² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>				

Wie bereits Tabelle 4-87 zu entnehmen, brechen nur sehr wenige Patienten (2,4 % unter Tralokinumab + TCS und 0,8 % unter Placebo + TCS) die Studie ECZTRA 3 innerhalb der ersten 16 Wochen auf Grund von unerwünschten Ereignissen ab. Die angegebenen, zum Studienabbruch führenden, UE sind im Behandlungsarm von Tralokinumab + TCS „Hernie“, „Reaktion an der Injektionsstelle“, „Konjunktivitis“, „Otitis media“, „Grippe“, „Myalgie“ sowie „Angst“ und „Stimmungsaenderungen“, wobei jeder Grund nur von einem einzelnen Patienten angegeben wird. Ein Patient, der die Studie im Placebo + TCS-Arm abbrach, tat dies auf Grund des PT „Dermatitis atopisch“. Es ist daher keine Häufung oder ein anderweitig auffälliges Muster bestimmter UE zu erkennen, die zum Studienabbruch führen.

Auch die Studie ECZTRA 7 wird von nur sehr wenigen Patienten vorzeitig auf Grund von UE abgebrochen (0,7 % unter Tralokinumab + TCS und 2,2 % unter Placebo + TCS). Im Behandlungsarm von Tralokinumab + TCS geschieht dies auf Grund des PT „Schmerzen an der Injektionsstelle“, im Kontrollarm mit Angabe der PT „Apoplektischer Insult“, „Depressive Verstimmung“, „Suizidgedanken“ und „Dermatitis atopisch“. Es ist daher keine Häufung oder ein anderweitig auffälliges Muster bestimmter UE zu erkennen, die zum Studienabbruch führen.

4.3.1.3.10.9 Ergänzende Analysen: UE im Rahmen der fortgesetzten Behandlungshase bis Woche 32 (ECZTRA 3)

Tabelle 4-89: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungshase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder ¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Responder ¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS N = 69	Tralokinumab Q4W + TCS N = 69	Tralokinumab Q2W + TCS N = 95	Tralokinumab Q2W + TCS N = 79	Placebo + TCS N = 41
ECZTRA 3, fortgesetzte Behandlungsphase Woche 16 bis Woche 32					
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge					
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse					
n (%)	48 (69,6)	41 (59,4)	62 (65,3)	55 (69,6)	26 (63,4)
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse					
n (%)	3 (4,3)	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	1 (2,4)
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen					
n (%)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	2 (2,5)	1 (2,4)
¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung. EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Der numerische Vergleich zwischen einem zwei- oder vierwöchentlichen Dosierungsintervall mit Tralokinumab in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS zeigt keine Auffälligkeiten in den Gesamtraten der UE, SUE oder Studienabbrüchen.

Insgesamt wird die weitere Behandlung mit Tralokinumab + TCS von den Patienten gut vertragen, die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist zwischen den Behandlungsarmen numerisch vergleichbar.

Tabelle 4-90: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungsphase nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder ¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Non-Responder ¹	Placebo + TCS Responder ¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS	Tralokinumab Q4W + TCS	Tralokinumab Q2W + TCS	Tralokinumab Q2W + TCS	Placebo + TCS
SOC	N = 69	N = 69	N = 95	N = 79	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ECZTRA 3, fortgesetzte Behandlungsphase Woche 16 bis Woche 32					
Häufige unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8,7)	7 (10,1)	9 (9,5)	12 (15,2)	3 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (14,5)	8 (11,6)	12 (12,6)	8 (10,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (43,5)	20 (29,0)	40 (42,1)	31 (39,2)	17 (41,5)
Virale Infektion der oberen Atemwege	12 (17,4)	9 (13,0)	20 (21,1)	15 (19,0)	7 (17,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (5,8)	2 (2,9)	14 (14,7)	10 (12,7)	2 (4,9)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Es liegen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden					
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen					
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasives duktales Mammarkarzinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
Eczema herpeticum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)

Ansprechen zu Woche 16	Tralokinumab + TCS Responder¹		Tralokinumab + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Non-Responder¹	Placebo + TCS Responder¹
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab Q2W + TCS	Tralokinumab Q4W + TCS	Tralokinumab Q2W + TCS	Tralokinumab Q2W + TCS	Placebo + TCS
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
<i>Dermatitis atopisch</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis					
<i>Konjunktivitis</i>	3 (4,3)	1 (1,4)	4 (4,2)	6 (7,6)	1 (2,4)
<i>Keratitis</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	1 (2,4)
Eczema herpeticum					
<i>Eczema herpeticum</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,3)	0 (0)
Maligne Erkrankungen					
<i>Prostatakarzinom</i>	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)
Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern					
<i>Dermatitis infiziert</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
<i>Zellulitis</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
<i>Impetigo</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
¹ Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung. EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl der Patienten im SAS; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>					

Auch der numerische Vergleich auf Basis von SOC und PT zeigt keine neuen Auffälligkeiten innerhalb der Studienarme der fortgesetzten Behandlungsphase. Die überwiegende Mehrheit der berichteten UE wurde vom Studienarzt als „mild“ oder „moderat“ eingestuft. Insgesamt bestätigt sich auch hier das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab.

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.

Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind auf Grund des einzigen gemeinsamen Vergleichszeitpunkts nach 16 Wochen Behandlung und Unterschieden der Studienpopulationen, vor allem hinsichtlich der Art und Anzahl vorangegangener systemischer Therapien sowie des unterschiedlichen Ansprechens auf diese, nicht für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im Absatz 4.3.1.2.1 diskutiert und als gegeben erachtet. Das Erfassen von unerwünschten Ereignissen und des Sicherheitsprofils der Studienmedikation ist ein in allen klinischen Studien unerlässlicher Vorgang und durch verbindliche internationale Standards [80] geregelt, denen im Rahmen beider vorgelegten Studien gefolgt wurde. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse der Sicherheitsendpunkte auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
Mortalität⁶					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EASI75					
ECZTRA 3	●	●	○	○	-
ECZTRA 7	●	●	●	●	●
EASI90					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des EASI-Wertes im Vergleich zu Baseline⁷					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SCORAD75					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
SCORAD90					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des SCORAD-Wertes im Vergleich zu Baseline⁷					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verbesserung des schlimmsten täglichen Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	●	●	●	●	●
Verbesserung des schlimmsten täglichen Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des schlimmsten täglichen Juckreizes im Vergleich zu Baseline⁷					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i>-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des SCORAD-VAS über Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline⁷					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
DLQI 0/1					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline⁷					
ECZTRA 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
ECZTRA 7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung des SF-36-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	-	-	-	-	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – jegliche UE					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – Schwerwiegende UE					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – Studienabbruch auf Grund von UE					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – AESI: Eczema herpeticum					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – AESI: maligne Erkrankungen					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Sicherheit – AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Behandlung benötigen					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○
Subgruppenanalysen nach SOC/PT					
ECZTRA 3	○	○	○	○	-
ECZTRA 7	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt; -: Subgruppenauswertung für die Studie nicht präspezifiziert und nicht durchgeführt ¹ [IGA 3/IGA 4] ² ECZTRA 3: [Nordamerika/ Europa]; ECZTRA 7: [Deutschland/Europa] ³ [$< 65 \geq 65$ Jahre] ⁴ [m/w] ⁵ ECZTRA 7: [Ja/Nein]; ECZTRA 3: Die Subgruppe der Ciclosporin-Vorbehandlung war für die Studie ECZTRA 3 nicht präspezifiziert und wurde nicht <i>post hoc</i> durchgeführt, da es sich um keine Stratifizierungsvariable handelt. ⁶ Da im Rahmen der Studien keine Todesfälle aufgetreten sind, wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt ⁷ Bei Vorliegen einer Responder-Auswertung wird auf die Darstellung zusätzlicher Subgruppenanalysen der kontinuierlichen Operationalisierung verzichtet. Diese können jedoch bei Bedarf im separaten Anhang zu Modul 4 (Anhang 4-G) gefunden werden. AESI: Adverse Event of Special Interest / UE von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; m: männlich; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; SCORAD: <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 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.

Die folgenden Tabellen enthalten die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen patientenrelevanter Endpunkte (Tabelle 4-92), signifikanter SOC/PT (Tabelle 4-93) sowie eine Übersicht der signifikanten Interaktionsterme (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“, „Geografische Region“, „Alter“, „Geschlecht“ und „Vorherige Behandlung mit Ciclosporin“.

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
EASI75					
ECZTRA 3	0,1586	0,9148	0,8218	0,5862	
ECZTRA 7	0,883	0,5462	0,9986	0,3589	0,8308
EASI90					
ECZTRA 3	0,8138	0,8078	0,3284	0,4117	
ECZTRA 7	0,6403	0,2692	0,2766	0,3285	0,9264

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
SCORAD75					
ECZTRA 3	0,0719	0,2492	0,8169	0,6832	
ECZTRA 7	0,214	0,3792	0,3924	0,2404	0,4084
SCORAD90					
ECZTRA 3	0,1326	0,4995	0,2343	0,6369	
ECZTRA 7	0,4171	0,2179	<u>0,0046</u>	0,3229	0,3704
Verbesserung des schlimmsten täglichen Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	0,4019	0,8231	0,6458	0,6822	
ECZTRA 7	0,0628	0,6553	0,0601	0,9211	0,0879
Verbesserung des schlimmsten täglichen Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	0,0671	0,4485	0,4905	0,3938	
ECZTRA 7	0,6205	0,6445	0,239	0,3444	0,4939
Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i>-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	<u>0,0248</u>	0,5006	0,9993	0,3704	
ECZTRA 7	0,6483	0,7874	<u>0,0107</u>	<u>< 0,0001</u>	<u>0,022</u>
Veränderung des SCORAD-VAS über Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	0,1461	0,3604	0,9807	0,1666	
ECZTRA 7	0,066	0,3568	<u>0,0234</u>	0,2905	0,0939
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	<u>0,0103</u>	0,7845	0,6573	0,9269	
ECZTRA 7	0,8456	0,5477	0,9607	0,5795	0,8392
Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 3	0,5754	0,4029	0,8731	0,4848	
ECZTRA 7	0,1841	0,9435	<u>0,008</u>	0,2785	0,2692
DLQI 0/1					
ECZTRA 3	0,6284	0,3128	0,6138	0,9356	
ECZTRA 7	0,8233	0,496	0,5549	0,1836	0,2564
Veränderung des SF-36-Wertes im Vergleich zu Baseline					
ECZTRA 7 - MCS	0,3183	0,9803	0,7899	0,2553	0,4306
ECZTRA 7 - PCS	0,7987	0,9135	0,5437	<u>0,0278</u>	0,124
Sicherheit – jegliche UE					
ECZTRA 3	0,6688	0,9406	0,6677	0,4074	
ECZTRA 7	0,3153	0,7484	0,2387	0,1951	0,2985

Endpunkt Studie	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
Sicherheit – Schwerwiegende UE					
ECZTRA 3	not est.	not est.	not est.	not est.	
ECZTRA 7	not est.	not est.	not est.	not est.	not est.
Sicherheit – Studienabbruch auf Grund von UE					
ECZTRA 3	not est.	not est.	not est.	not est.	
ECZTRA 7	not est.	not est.	not est.	not est.	not est.
Sicherheit – AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)					
ECZTRA 3	0,9268	0,6252	0,4398	<u>0,0016</u>	
ECZTRA 7	0,9378	0,0783	<u>0,003</u>	0,6663	0,5329
Sicherheit – AESI: Eczema herpeticum					
ECZTRA 3	not est.	not est.	not est.	not est.	
ECZTRA 7	not est.	not est.	not est.	not est.	not est.
Sicherheit – AESI: maligne Erkrankungen					
ECZTRA 3	not est.	not est.	not est.	not est.	
ECZTRA 7	not est.	not est.	not est.	not est.	not est.
Sicherheit – AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Behandlung benötigen					
ECZTRA 3	0,8365	0,4747	0,1418	0,8999	
ECZTRA 7	not est.	not est.	not est.	not est.	not est.
ECZTRA 3: Dargestellt sind die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu Woche 16 ECZTRA 7: Dargestellt sind die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu Woche 26 ¹ [IGA 3/IGA 4] ² ECZTRA 3: [Nordamerika/ Europa]; ECZTRA 7: [Deutschland/Europa] ³ [< 65/≥ 65 Jahre] ⁴ [m/w] ⁵ ECZTRA 7: [Ja/Nein]; ECZTRA 3: Die Subgruppe der Ciclosporin-Vorbehandlung war für die Studie ECZTRA 3 nicht präspezifiziert und wurde nicht <i>post hoc</i> durchgeführt, da es sich um keine Stratifizierungsvariable handelt. ⁶ Da im Rahmen der Studien keine Todesfälle aufgetreten sind wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt AESI: Adverse Event of Special Interest / UE von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; m: männlich; Not est.: Nicht berechnete/dargestellte Interaktionsterme auf Grund von < 10 Events innerhalb der Studie; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SCORAD: <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i> ; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich					

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen der in der Hauptanalyse statistisch signifikanten SOC/PT für die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“, „Geografische Region“, „Alter“, „Geschlecht“ und „Vorherige Behandlung mit Ciclosporin“.

SOC PT	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	Geografische Region ²	Alter ³	Geschlecht ⁴	Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵
ECZTRA 3					
Augenerkrankungen	0,5207	0,2033	0,3283	0,3258	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1994	0,8077	0,3027	0,0985	
<i>Reaktion an der Injektionsstelle</i>	1,0000	1,0000	Not est.	1,0000	
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0,9889	0,2975	<u>0,0351</u>	0,5191	
<i>Konjunktivitis</i>	0,4602	0,3724	0,5059	0,1279	
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	0,6560	0,7317	0,2333	0,7354	
<i>Dermatitis atopisch</i>	0,2085	0,8188	0,3494	0,4327	
ECZTRA 7					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8724	0,1517	Not est.	0,6610	0,0057
<i>Dermatitis atopisch</i>	0,9171	0,0523	Not est.	0,8395	0,6286
ECZTRA 3: Dargestellt sind die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu Woche 16 ECZTRA 7: Dargestellt sind die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu Woche 26 ¹ [IGA 3/IGA 4] ² ECZTRA 3: [Nordamerika/ Europa]; ECZTRA 7: [Deutschland/Europa] ³ [< 65/≥ 65 Jahre] ⁴ [m/w] ⁵ ECZTRA 7: [Ja/Nein]; ECZTRA 3: Die Subgruppe der Ciclosporin-Vorbehandlung war für die Studie ECZTRA 3 nicht präspezifiziert und wurde nicht <i>post hoc</i> durchgeführt, da es sich um keine Stratifizierungsvariable handelt. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Not est.: Nicht berechnete Interaktionsterme auf Grund von fehlenden Events innerhalb eines Studienarms; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA					

Tabelle 4-94: Verteilung der signifikanten Interaktionsterme innerhalb der Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionsterme mit $p < 0,5$	
	ECZTRA 3	ECZTRA 7
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ¹	2	0
Geografische Region ²	0	0
Alter ³	1	5
Geschlecht ⁴	1	2
Vorherige Behandlung mit Ciclosporin ⁵	-	1
¹ [IGA 3/IGA 4]		
² ECZTRA 3: [Nordamerika/ Europa]; ECZTRA 7: [Deutschland/Europa]		
³ [$< 65 \geq 65$ Jahre]		
⁴ [m/w]		
⁵ ECZTRA 7: [Ja/Nein]; ECZTRA 3: Die Subgruppe der Ciclosporin-Vorbehandlung war für die Studie ECZTRA 3 nicht präspezifiziert und wurde nicht <i>post hoc</i> durchgeführt, da es sich um keine Stratifizierungsvariable handelt.		

Subgruppeneffekte der Studie ECZTRA 3

In der Studie ECZTRA 3 liegen insgesamt vier signifikante Interaktionstests vor. Dabei ist keine Häufung in bestimmten Subgruppen zu beobachten (Tabelle 4-94). Die Wahrscheinlichkeit, mindestens vier falsch-positive Interaktionstests bei vollständiger Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation bei insgesamt 83 Tests für diese Studie zu detektieren, beträgt etwa 60 %. Alle beobachteten, signifikanten Interaktionsterme sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit als zufällige Ereignisse zu werten. Somit liegen für die Studie ECZTRA 3 keine Hinweise auf mögliche Subgruppeneffekte vor.

Subgruppeneffekte der Studie ECZTRA 7

In der Studie ECZTRA 7 liegen acht signifikante Interaktionstests vor. Dabei zeigt sich eine gewisse Häufig innerhalb der Subgruppe „Alter“ (Tabelle 4-94). Dies dürfte jedoch vor allem darauf zurückzuführen sein, dass im Stratum ≥ 65 Jahre dieser Studie nur je sechs Patienten pro Studienarm enthalten sind. Signifikante Interaktionen mit dieser Subgruppe sind daher als zufällig und nicht aussagekräftig bzw. nicht klinisch belastbar zu werten. Nach Abzug dieser nicht aussagekräftigen Subgruppe „Alter“ verbleiben drei signifikante Interaktionsterme bei insgesamt 68 Tests. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens drei falsch-positive Interaktionstests bei vollständiger Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation bei 68 Tests für diese Studie zu detektieren, beträgt etwa 66 %. Alle weiteren beobachteten, signifikanten Interaktionsterme sind daher als mit hoher Wahrscheinlichkeit als zufällige Ereignisse zu werten. Somit liegen für die Studie ECZTRA 7 keine Hinweise auf mögliche Subgruppeneffekte vor.

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.

Im Folgenden sind alle Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktionstermen gelistet.

Die weiteren, nicht signifikanten Ergebnisse sind in einem separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) dargestellt. Für kontinuierliche Auswertungen werden nur die Daten zu Woche 16 bzw. Woche 26 dargestellt, die Ergebnisse der übrigen Zeitpunkte sind bei Bedarf ebenfalls im Appendix (Anhang 4-G) zu finden. Da nur signifikante Interaktionen in einzelnen Subgruppen und/oder singulären Endpunkten vorliegen und somit keine Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte vorliegen (siehe auch Ende des vorherigen Abschnitts), wird auf eine weitere detaillierte Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 4-95: Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm in Responder-Endpunkten oder SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

Subgruppenmerkmal	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue		Placebo + TCS ± TCI ± Rescue		RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ² p-Wert ²
	N	n (%) ¹	N	n (%) ¹	
ECZTRA 7, Woche: 26, Endpunkt: „SCORAD 90“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0046					
≥ 18 bis < 65 Jahre	132	21 (15,9)	131	3 (2,3)	7,1 [2,14; 23,19] 8,1 [2,35; 27,69] 13,7 [6,96; 20,51] p = 0,0001
≥ 65 Jahre	6	0 (0)	6	2 (33,3)	- - -26,3 [-69,10; 16,51] p = 0,1573

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue		Placebo + TCS ± TCI ± Rescue		RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ² p-Wert ²
Subgruppenmerkmal	N	n (%) ¹	N	n (%) ¹	
ECZTRA 3 , Woche: 16, Endpunkt: „Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“ Interaktionsterm = 0,0103					
IGA = 3	135	102 (75,6)	63	45 (71,4)	1,1 [0,88; 1,27] 1,2 [0,63; 2,43] 4,2 [-9,09; 17,56] p = 0,5271
IGA = 4	115	97 (84,3)	60	33 (55,0)	1,5 [1,20; 1,95] 4,4 [2,15; 8,97] 29,3 [15,04; 43,52] p < 0,0001
ECZTRA 3 , Woche: 16, Endpunkt: „AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)“, Subgruppe: „Geschlecht“ Interaktionsterm = 0,0016					
Weiblich	127	12 (9,4)	43	5 (11,6)	0,62 [0,24; 1,61] 0,56 [0,17; 1,82] -4,7 [-15,00; 5,83] p = 0,3356
Männlich	125	22 (17,6)	83	2 (2,4)	8,15 [1,90; 35,0] 10,5 [2,29; 47,7] 16,0 [8,58; 23,4] P = 0,0004
ECZTRA 7 , Woche: 26, Endpunkt: „AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0030					
≥ 18 bis < 65 Jahre	132	15 (11,4)	131	4 (3,1)	3,72 [1,27; 10,90] 4,07 [1,31; 12,60] 8,3 [2,15; 14,50] p = 0,0095
≥ 65 Jahre	6	0 (0)	6	3 (50,0)	- - -43 [-88; 2,04] p = 0,1060
ECZTRA 3 , Woche: 16, Endpunkt: „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“, SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0351					
≥ 18 bis < 65 Jahre	236	115 (48,7)	118	46 (39,0)	1,24 [0,96; 1,60] 1,49 [0,94; 2,37] 9,3 [-1,30; 19,8] p = 0,0884

Subgruppenmerkmal	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue		Placebo + TCS ± TCI ± Rescue		RR [95 %-KI] ² OR [95 %-KI] ² RD [95 %-KI] ² p-Wert ²
	N	n (%) ¹	N	n (%) ¹	
≥ 65 Jahre	16	5 (31,3)	8	0 (0)	- - 37,3 [14,4; 60,1] p = 0,0678

Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für Auswertungen zur Wirksamkeit der Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Für die Wirksamkeitsanalysen wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert.

¹ Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im FAS bzw. SAS

² Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7).

AESI: *Adverse Event of Special Interest* / UE von besonderem Interesse; FAS: Full-Analysis-Set; IGA: *Investigator's Global Assessment*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-96: Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm in kontinuierlichen Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 3, ECZTRA 7)

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			LSMD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppen- merkmal	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	
ECZTRA 3, Endpunkt: „Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“ Interaktionsterm = 0,0248							
IGA = 3							
Baseline	136	6,7 (2,19)		66	6,8 (2,23)		
Woche 16	124	2,5 (2,30)	-4,15 (0,19)	60	3,2 (2,70)	-3,44 (0,27)	-0,71 [-1,36; -0,05] p = 0,035 -0,26 [-0,57; 0,05]
IGA = 4							
Baseline	115	7,2 (2,02)		60	7,4 (2,14)		
Woche 16	102	2,3 (2,20)	-4,68 (0,21)	52	4,3 (2,95)	-2,90 (0,29)	-1,78 [-2,49; -1,07] p < 0,001 -0,72 [-1,07; -0,38]

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			LSMD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppen- merkmal	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	
ECZTRA 7 , Endpunkt: „Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0107							
≥ 18 bis < 65 Jahre							
Baseline	131	6,4 (2,09)		130	6,9 (1,62)		
Woche 26	112	2,0 (1,95)	-4,45 (0,19)	108	3,0 (2,52)	-3,64 (0,19)	-0,81 [-1,34; -0,28] p = 0,003 -0,33 [-0,59; -0,06]
≥ 65 Jahre							
Baseline	6	5,0 (2,3)		6	7,0 (2,34)		
Woche 26	6	3,7 (1,97)	-2,17 (0,88)	4	1,7 (1,30)	-3,16 (0,94)	0,98 [-2,07; 4,03] p = 0,494 0,36 [-0,91; 1,64]
ECZTRA 7 , Endpunkt: „Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Geschlecht“ Interaktionsterm < 0,0001							
Weiblich							
Baseline	57	6,7 (2,11)		53	6,9 (1,84)		
Woche 26	51	2,3 (2,36)	-4,41 (0,31)	45	2,1 (2,40)	-4,39 (0,32)	-0,02 [-0,90; 0,87] p = 0,973 -0,01 [-0,41; 0,40]
Männlich							
Baseline	80	6,1 (2,08)		83	6,9 (1,52)		
Woche 26	67	1,9 (1,63)	-4,32 (0,23)	67	3,5 (2,44)	-3,10 (0,23)	-1,21 [-1,86; -0,57] p < 0,001 -0,54 [-0,89; -0,20]
ECZTRA 7 , Endpunkt: „Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Vorherige Behandlung mit Ciclosporin“ Interaktionsterm = 0,0220							
Vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Ja]							
Baseline	104	6,4 (2,13)		100	7,0 (1,62)		
Woche 26	87	2,1	-4,40 (0,22)	82	3,1	-3,42 (0,23)	-0,98 [-1,60; -0,35]

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			LSMD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppen- merkmal	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	
		(2,01)			(2,61)		p = 0,002 -0,38 [-0,68; -0,07]
Keine vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Nein]							
Baseline	33	6,1 (2,06)		36	6,8 (1,73)		
Woche 26	31	2,1 (1,93)	-4,17 (0,35)	30	2,4 (2,12)	-4,20 (0,35)	0,02 [-0,96; 1,01] p = 0,963 0,01 [-0,49; 0,51]
ECZTRA 7, Endpunkt: „Veränderung des SCORAD-VAS über Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0234							
≥ 18 bis < 65 Jahre							
Baseline	132	6,7 (2,34)		131	6,7 (2,22)		
Woche 26	119	1,5 (1,99)	-5,04 (0,23)	114	2,5 (2,72)	-4,23 (0,23)	-0,81 [-1,45; -0,18] p = 0,012 -0,28 [-0,54; -0,02]
≥ 65 Jahre							
Baseline	6	5,3 (2,64)		6	7,1 (1,94)		
Woche 26	6	3,4 (2,94)	-2,56 (1,01)	4	1,2 (1,72)	-3,38 (1,16)	0,82 [-2,50; 4,14] p = 0,616 0,25 [-1,02; 1,52]
ECZTRA 7, Endpunkt: „Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Wertes im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Alter“ Interaktionsterm = 0,0080							
≥ 18 bis < 65 Jahre							
Baseline	129	56,4 (20,17)		128	52,2 (22,17)		
Woche 26	110	76,9 (17,22)	20,91 (1,60)	108	72,3 (21,09)	17,96 (1,61)	2,95 [-1,53; 7,42] p = 0,196 0,12 [-0,14; 0,39]
≥ 65 Jahre							
Baseline	6	60,3 (13,52)		6	58,0 (17,92)		
Woche 26	6	66,8 (8,70)	7,88 (6,54)	5	74,6 (16,06)	14,78 (7,21)	-6,90 [-26,8; 13,04] p = 0,488

	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue			Placebo + TCS ± TCI ± Rescue			LSMD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Subgruppen- merkmal	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	N	MW (SD)	Änderung zu Baseline LSM (SE)	
							-0,35 [-1,54; 0,85]
ECZTRA 7 , Endpunkt: „Veränderung des SF-36 (PCS) im Vergleich zu Baseline“, Subgruppe: „Geschlecht“ Interaktionsterm = 0,0278							
Weiblich							
Baseline	55	44,2 (8,08)		53	44,5 (8,34)		
Woche 26	47	52,5 (8,88)	8,51 (1,04)	42	52,5 (7,39)	7,28 (1,07)	1,23 [-1,72; 4,18] p = 0,411 0,13 [-0,28; 0,55]
Männlich							
Baseline	79	44,8 (7,70)		81	44,5 (8,15)		
Woche 26	65	53,2 (6,17)	8,06 (0,67)	68	49,7 (7,62)	5,35 (0,66)	2,71 [0,85; 4,57] p = 0,004 0,39 [0,05; 0,73]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit <i>Compound Symmetry</i> und geografischer Region (ECZTRA 3) oder vorheriger Ciclosporin-Behandlung (ECZTRA 7), IGA zu Baseline (beide Studien) sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (beide Studien) als feste Effekte abgebildet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.							
EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; LSM: <i>Least Squares Means</i> ; LSMD: <i>Least Squares Means Difference</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; NRS: Numerische Rating-Skala; PCS: <i>Physical Component Summary</i> des SF-36; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala;							

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).

Für die Nutzenbewertung wurden im vorliegenden Dossier die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 dargestellt.

ECZTRA 3 (LP0162-1339, NCT03363854):

- Studienbericht [84]
- Studienprotokoll [81]
- Studienregistereinträge [85-87]
- Publikation [88]
- Post-hoc-Auswertungen in Abschnitt 4.3.1.3

ECZTRA 7 (LP0162-1346, NCT03761537):

- Studienbericht [89]
- Studienprotokoll [82]
- Studienregistereinträge [90-92]
- Post-hoc-Auswertungen in Abschnitt 4.3.1.3

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

Prüfung eines indirekten adjustierten Vergleiches

Für die vom G-BA festgelegte Zielpopulation, Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, stellt Dupilumab die einzige zVT dar. Studien, die Tralokinumab mit Dupilumab vergleichen, liegen jedoch nicht vor. Aus diesem Grund wurde die Möglichkeit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tralokinumab und Dupilumab über einen Brückenkomparator geprüft.

4.3.2.1.1 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.

Für Tralokinumab kommen grundsätzlich zunächst alle in Abschnitt 4.2.3 identifizierten RCT für die Durchführung eines indirekten Vergleiches in Frage.

Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D2213C00001	Ja ¹	Nein ²	Abgeschlossen	12 Wochen	Placebo Tralokinumab 45 mg Tralokinumab 150 mg Tralokinumab 300 mg ³
ECZTRA 1 LP0162-1325	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und dann 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 2 LP0162-1326	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und dann 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 3 LP0162-1339	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und dann 16 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo + TCS/TCI Tralokinumab 300 mg + TCS/TCI Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ECZTRA 4 LP0162-1342	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Einarmig: Tralokinumab 300 mg Q2W + CYP-Inhibitor
ECZTRA 5 LP0162-1341	Ja ¹	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Placebo + Impfstoffe Tralokinumab 300 mg Q2W + Impfstoffe
ECZTRA 6 LP0162-1334	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Initialbehandlung Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 und 36 Wochen Erhaltungstherapie 14 Wochen Follow-Up	Placebo Tralokinumab 150 mg Tralokinumab 300 mg Initial Q2W-Behandlung, Re-Randomisierung mit zusätzlichem Tralokinumab Q4W-Arm nach 16 Wochen
ECZTRA 7 LP0162-1346	Nein	Ja	Abgeschlossen	26 Wochen Initialbehandlung 14 Wochen Follow-Up	Placebo + TCS/TCI Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS/TCI
ECZTRA 8 LP0162-1343	Nein	Ja	Laufend	16 Wochen Initialbehandlung 4 Wochen Follow-Up	Placebo + TCS Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS
ECZTEND LP0162-1337	Nein	Ja	Laufend	Langzeitstudie, Behandlung bis zu 2,5 Jahren	Einarmig: Tralokinumab 300 mg
¹ Als unterstützende Evidenz im Rahmen der Zulassung verwendet ² Studie D2213C00001 wurde von 2015 bis Februar 2016 vom MedImmune LLC, einer Tochterfirma von AstraZeneca, durchgeführt. Die Lizenzierung von Tralokinumab im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis durch AstraZeneca an LEO Pharma erfolgte im Juli 2016. ³ Ohne Anfangsdosis zu Beginn der Behandlung					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 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 Informationen geben den Stand vom 22.06.2021 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-97 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D2213C00001	A2: Intervention nicht gemäß Fachinformation angewendet – fehlende Anfangsdosis
ECZTRA 1	A6: Vergleichende Behandlungsdauer < 24 Wochen ¹
ECZTRA 2	A6: Vergleichende Behandlungsdauer < 24 Wochen ¹
ECZTRA 3	A6: Vergleichende Behandlungsdauer < 24 Wochen ¹
ECZTRA 4	A5: Keine RCT
ECZTRA 5	A6: Vergleichende Behandlungsdauer < 24 Wochen ¹
ECZTRA 6	A1: Falsche Studienpopulation – Jugendliche
ECZTRA 8	A6: Vergleichende Behandlungsdauer < 24 Wochen
ECZTEND	A5: Keine RCT
¹ Grundsätzlich erfüllen die Studien die Anforderung des G-BA einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen. Allerdings werden die Patienten jeweils nach 16 Wochen basierend auf ihrem Ansprechen re-randomisiert und neuen Behandlungsarmen zugeteilt (siehe auch Tabelle 4-97), so dass ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Placebo-Arm mehr möglich ist. Deshalb weisen die Studien keine vergleichende Behandlung von mindestens 24 Wochen auf und können somit nicht für einen indirekten Vergleich verwendet werden.	

Bei genauerer Betrachtung kann aus dem Studienpool von Tralokinumab nur die Studie ECZTRA 7 für einen möglichen indirekten Vergleich herangezogen werden, da nur diese Studie die geforderte Dauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen erfüllt. In den weiteren vergleichenden ECZTRA-Studien werden Patienten nach 16 Wochen basierend auf ihrem Ansprechen re-randomisiert, so dass ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Placebo-Arm mehr möglich ist. Für einen möglichen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab kommt lediglich die Behandlung der Studie ECZTRA 7 mit Placebo und paralleler Begleittherapie durch TCS sowie bei Bedarf TCI und Rescue-Therapie als Brückenkomparator ersten Grades in Frage.

4.3.2.1.1.2 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

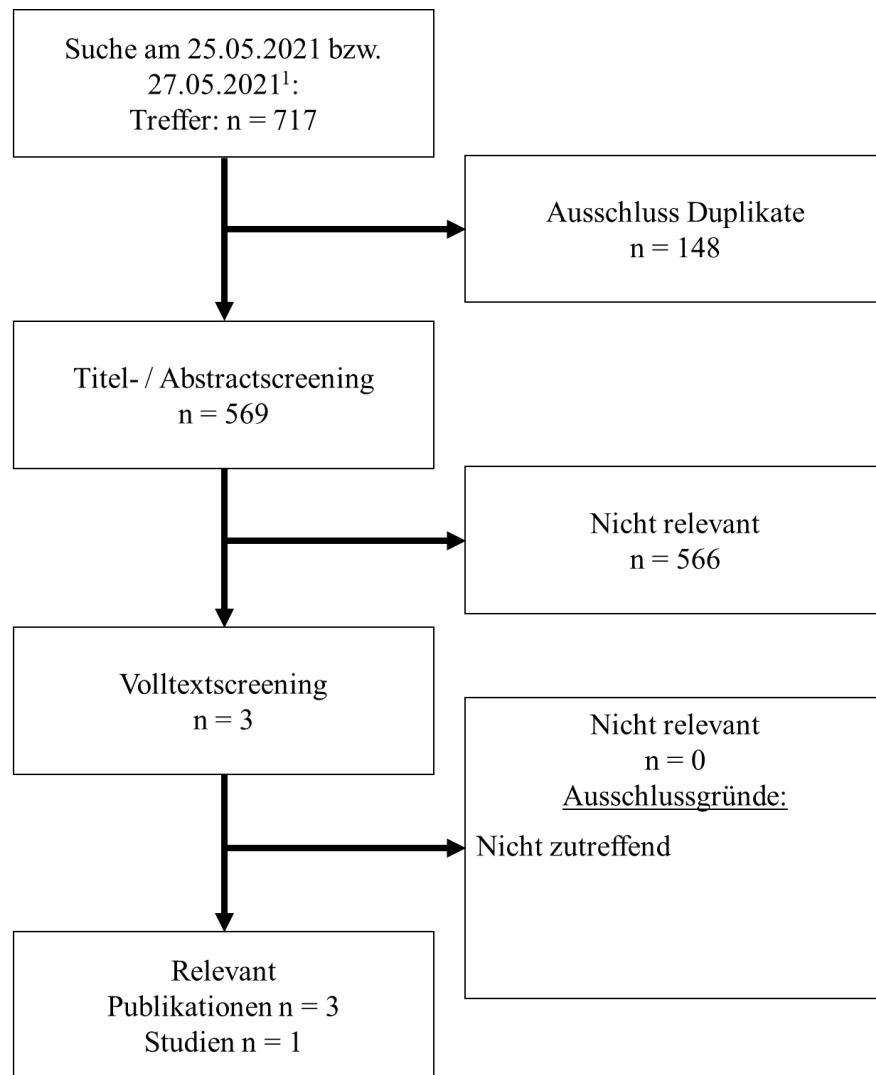
Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten 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 4.2.1 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.

Im Rahmen der zu Dupilumab erfolgten frühen Nutzenbewertung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [15, 37], wurde bereits eine systematische Literatur- und Registerrecherche mit Stichtag 1. September 2017 durchgeführt. Die dort enthaltenen, relevanten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.4 gelistet. Im Rahmen dieses Dossiers wurde zusätzlich eine ergänzende, systematische Literatursuche für neue Ergebnisse ab 2017 durchgeführt. Dazu wurden die Datenbanken EMBASE und Cochrane Library am 25.05.2021 und die Datenbank MEDLINE am 27.05.2021 durchsucht und Ergebnisse ab 2017 betrachtet. Die für die Suche relevanten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.1 und die Suchstrategie in Anhang 4-A dokumentiert.



¹ Datenbank EMBASE

Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche

Die ergänzende bibliographische Literaturrecherche am 25.05.2021 (EMBASE 27.05.2021) mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 717 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 148 Dubletten wurden 566 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Am Ende lagen drei Treffer mit Bezug zu einer relevanten Studie vor. Diese waren die Publikation von A. Blauvelt et al., 2017 [100] sowie die per Cochrane Library identifizierten Registereinträge der Studie CHRONOS [108, 109].

4.3.2.1.1.3 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 4-7) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Im Rahmen der zu Dupilumab erfolgten frühen Nutzenbewertung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [15, 37], wurde bereits eine systematische Literatur- und Registerrecherche mit Stichtag 1. September 2017 durchgeführt. Die dort enthaltenen, relevanten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.4 gelistet. Im Rahmen dieses Dossiers wurde daher eine ergänzende, systematische Registersuchersuche nach neuen Studien durchgeführt. Dazu wurden die Studienregister Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) am 25.05.2021 (bzw. ICTRP am 26.05.2021) durchsucht. Die für die Suche relevanten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.1, die Suchstrategie in Anhang 4-B und die ausgeschlossenen Ergebnisse in Anhang 4-D dokumentiert.

Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche

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)
CHRONOS R668-AD-1224 NCT02260986	Clinicaltrial.gov: NCT02260986 [110] EU-CTR: EudraCT 2013-003254-24 [111] ICTRP: [112, 113]	Nein	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 zur Suche in Studienregistern in Tabelle 4-99 ist vom 25.05.2021.

4.3.2.1.1.4 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 4-7) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Im Rahmen der zu Dupilumab erfolgten frühen Nutzenbewertung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [15, 37], wurde bereits eine systematische Literatur- und Registerrecherche mit Stichtag 1. September 2017 durchgeführt. Daher findet sich die folgende, für einen möglichen indirekten Vergleich geeignete Studie auf der Website des G-BA.

Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Dupilumab für mögliche indirekte Vergleiche

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)
CHRONOS R668-AD-1224 NCT02260986	Vorgangsnummer 2017-12-01-D-328 Nutzendossier [37] IQWiG-Berichte – Nr. 601 [49] Tragende Gründe zum Beschluss [34]	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Website des G-BA wurde zuletzt am 25.05.2021 durchsucht.

4.3.2.1.1.5 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.

Die systematische Recherche ergibt je eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, die auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 gelisteten Kriterien potentiell für einen indirekten Vergleich geeignet erscheinen.

Tabelle 4-101: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, die potentiell für einen indirekten Vergleich geeignet scheinen

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])
Placebokontrolliert mit aktiver Begleittherapie in beiden Studienarmen						
Zu bewertendes Arzneimittel Tralokinumab						
ECZTRA 7 (LP0162-1346)	Nein	Ja	Nein	Ja [89]	Ja [90-92]	Nein
Zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab						
CHRONOS (R668-AD-1224)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [110-113]	Ja [34, 37, 49, 100]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.1.2 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.

Bei der Suche nach RCT, die potentiell für einen indirekten Vergleich in Frage kommen, konnte auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien die Dupilumab-Studie CHRONOS identifiziert werden, die der Tralokinumab-Studie ECZTRA 7 zunächst ähnlich scheint. Jedoch zeigt die detaillierte Prüfung der Studiencharakteristika am Ende dieses Abschnittes deutliche methodische Unterschiede, weshalb die geforderte „hinreichende Ähnlichkeit“ nicht gegeben und ein indirekter Vergleich daher mit einem hohen Maß an Unsicherheit und potentieller Verzerrung verbunden wäre. Somit sind in Anbetracht der verfügbaren Studien derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab auf Basis eines indirekten Vergleiches möglich.

Der Vollständigkeit halber werden hier zunächst die wichtigsten Aspekte der identifizierten Studie CHRONOS für einen möglichen indirekten Vergleich im folgenden Abschnitt kurz dargestellt. Für eine ausführlichere Beschreibung der Studie sei auf Modul 4 der entsprechenden Nutzenbewertung und die Bewertung durch das IQWiG verwiesen [37, 49]. Die Studie ECZTRA 7 ist detailliert in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

Kurzbeschreibung der Studie CHRONOS

CHRONOS (NCT02260986) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit drei Studienarmen, bei der Dupilumab in zwei Dosierungen und eine Begleittherapie aus TCS über 52 Wochen mit Placebo + TCS verglichen wurden. Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Wesentliche Einschlusskriterien waren eine zu mehr als 10 % von atopischer Dermatitis betroffen Körperoberfläche, ein EASI ≥ 16 und IGA ≥ 3 Punkte. Zudem lag bei allen Patienten entweder ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf topische Therapien in den sechs Monaten vor Studienbeginn oder die Inanspruchnahme einer systemischen Therapie vor, so dass alle Patienten für eine systemische Therapie in Frage kamen.

Der Studienarm mit Dupilumab-Dosierung nach Fachinformation (600 mg Anfangsdosis + 300 mg Q2W, jeweils per subkutaner Injektion) enthielt 106 Patienten, in den Kontrollarm wurden 315 Patienten randomisiert. Die Verblindung wurde mit zusätzlichen, wöchentlich alternierenden, Placebo-Injektionen gewährleistet.

Co-primäre Endpunkte der Studie (für die EU) waren das Erreichen eines EASI75 sowie die Reduktion des IGA um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Zudem wurden sekundäre Endpunkte für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Es liegen Auswertungen nach 16 und 52 Wochen Behandlung vor.

Spätestens eine Woche vor Baseline mussten alle Patienten eine Basispflege aus Emollentien zweimal täglich anwenden. Zu Baseline wurde bei allen Patienten eine standardisierte Begleittherapie mit mittelstark wirksamen TCS begonnen. Für empfindliche Stellen wie z. B. Gesicht, Hals oder Genitalbereich, sollten schwach wirksame TCS oder TCI verwendet werden. Diese Begleittherapie konnte im Studienverlauf patientenindividuell angepasst werden. Bei kontrollierter atopischer Dermatitis konnte die Begleittherapie auf schwach wirksame TCS verringert und schließlich abgesetzt werden. Andererseits konnte die Therapie bei verschlechterten Läsionen eskaliert werden. Als Rescue-Medikation standen stark oder sehr stark wirksame TCS, orale Glukokortikoide, systemische Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Phototherapie zur Verfügung. Die Inanspruchnahme von Rescue-Therapie innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen zog das permanente Absetzen der Studienmedikation nach sich. Die Verwendung von systemischer Rescue-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt führte zu einem temporären Absetzen der Studienmedikation, die jedoch nach einer Auswaschphase von mindestens fünf Halbwertszeiten wieder aufgenommen werden konnte.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der sogenannten CAFE-like Subpopulation aus der Studie CHRONOS dargestellt [37]. Diese Population beschreibt Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, die nicht ausreichend auf Ciclosporin angesprochen haben, intolerant sind oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten können. Diese Subpopulation umfasste im Dupilumab + TCS-Behandlungsarm 24 Patienten, während im Placebo + TCS-Kontrollarm 61 Patienten enthalten waren. Somit beinhaltet diese Population jeweils etwa 20 % der Patienten aus den relevanten Studienarmen.

Methodische Unterschiede zwischen den identifizierten Vergleichsstudien

Im Rahmen der systematischen Recherche konnten die Studie ECZTRA 7 für Tralokinumab und CHRONOS für Dupilumab identifiziert werden, die zunächst für einen indirekten Vergleich geeignet scheinen. Die Studienpopulation der Studie ECZTRA 7 umfasst Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, die unzureichend auf Ciclosporin angesprochen haben oder bei denen dieses kontraindiziert ist und entspricht somit der für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation von Tralokinumab. Dieselbe Definition (Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, die unzureichend auf Ciclosporin angesprochen haben oder bei denen dieses kontraindiziert) trifft auch für die sogenannte „CAFE-like“ Subpopulation aus der Studie CHRONOS zu, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Dossiers als Patienten mit „*high unmet medical need*“ separat ausgewertet wurden [37]. Sowohl ECZTRA 7 als auch CHRONOS vergleichen die Intervention gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS, bei Bedarf TCI und der Möglichkeit einer Therapieeskalation als Rescue-Therapie.

Zunächst scheint somit eine Vergleichbarkeit der Studie ECZTRA 7 und der CAFE-like Population der Studie CHRONOS gegeben. Die detaillierte Prüfung ergibt jedoch folgende, kritische Unterschiede zwischen den Studien.

Fehlende gemeinsame Auswertungszeitpunkte nach Woche 16:

- Für die Studie ECZTRA 7 liegen Auswertungen nach 16 und 26 Wochen vor. Dagegen wurden die Endpunkte der Studie CHRONOS nach 16 und 52 Wochen ausgewertet. Zwischen den Studien existiert somit nur ein gemeinsamer Auswertungszeitpunkt zu Woche 16. Diese Studiendauer ist für die Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, nicht hinreichend [34, 114]. Ein Vergleich von Auswertungen der späteren, deutlich unterschiedlichen Zeitpunkte würde zu potentiell verzerrten Ergebnissen führen und ist somit aus methodischen Gründen nicht adäquat.

Die Begleittherapie mit TCS ist nicht vergleichbar:

- In der Studie zu Tralokinumab wurden TCS der Klasse III (potent) bereitgestellt, die bei klarem Hautbild graduell reduziert und abgesetzt bzw. grundsätzlich nach Maßgabe des Prüfarztes durch TCS mit schwächerer Wirksamkeit ausgetauscht werden konnten. In der Studie ECZTRA 7 wurde auf Grund des hohen Schweregrades der betroffenen Patienten kein Wash-out von TCS vor Baseline durchgeführt [82].
- In den Studien mit Dupilumab bestand die Begleittherapie aus TCS der Klasse II (moderat), die bei klarem Hautbild für eine Woche durch niedrig potente TCS ausgetauscht und anschließend abgesetzt wurden. Die Dauer der Wash-Out-Phase vor Baseline betrug für die Studie CHRONOS eine Woche [37].

Es existieren Unterschiede in den Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

- Betroffene Körperoberfläche zu Baseline
 - In die Studie ECZTRA 7 wurden nur Patienten eingeschlossen bei denen zu Baseline mehr als 10 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen waren (Einschlusskriterium #6) [82].
 - In die Studie CHRONOS wurden nur Patienten mit „ ≥ 10 % läsionaler, von AD betroffener Körperoberfläche an Stellen, welche mit mittelstark oder stärker wirksamen TCS behandelt werden können“ eingeschlossen, (Einschlusskriterium #5). Gleichzeitig wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen sich zu Baseline-Visite ≥ 30 % der gesamten Läsionsfläche auf Bereichen mit dünner Haut, welche nicht mit mittelstark oder stärker wirksamen TCS behandelt werden können (z. B. Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche, Bereiche mit Hautatrophie) befand (Ausschlusskriterium #3) [37].
- Verwendung von Systemtherapien vor Studienbeginn
 - In die Studie ECZTRA 7 wurden Patienten ausgeschlossen, die in den vier Wochen vor Baseline systemischen Immunsuppressiva oder Glukokortikoide genutzt hatten (Ausschlusskriterium #7) [82].
 - In der Studie CHRONOS wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von vier Wochen vor Baseline systemischen Immunsuppressiva oder Glukokortikoide genutzt hatten. Jedoch konnte auch der Ausschluss von Patienten erfolgen, die „nach Meinung des Prüfarztes eine solche Behandlung innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Studienmedikation“ benötigen (Ausschlusskriterium #7) [37]. Da für die Studie CHRONOS keine detaillierte Aufschlüsselung von gescreenten, aber nicht randomisierten Patienten durch Verletzung der einzelnen Ein- bzw. Ausschlusskriterien verfügbar ist, kann der Einfluss dieser Unterschiede nicht valide abgeschätzt werden, wodurch sich eine hohe Unsicherheit ergibt.

Aus den genannten Gründen ist die geforderte „hinreichende Ähnlichkeit“ der Studien/Populationen nicht gegeben und ein indirekter Vergleich wäre mit einem hohen Maß an Unsicherheit und potentieller Verzerrung verbunden. Somit sind in Anbetracht der verfügbaren Studien derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab auf Basis eines indirekten Vergleiches möglich.

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 4-102: 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**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-103: 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 4-104: 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 4-105: 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 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
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 4.3.1.3.11.

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).

Bei der Suche nach RCT, die potentiell für einen indirekten Vergleich in Frage kommen, konnte auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien die Dupilumab-Studie CHRONOS identifiziert werden, die der Tralokinumab-Studie ECZTRA 7 zunächst ähnlich scheint. Jedoch zeigt die detaillierte Prüfung der Studiencharakteristika (Abschnitt 4.3.2.1.2) deutliche methodische Unterschiede, weshalb die geforderte „hinreichende Ähnlichkeit“ nicht gegeben und ein indirekter Vergleich daher mit einem hohen Maß an Unsicherheit und potentieller Verzerrung verbunden wäre. Somit sind in Anbetracht der verfügbaren Studien derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab auf Basis eines indirekten Vergleiches möglich.

Der Vollständigkeit halber werden hier dennoch die Quellen der Studie ECZTRA 7 und CHRONOS gelistet, auch wenn am Ende kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

ECZTRA 7 (LP0162-1346, NCT03761537):

- Studienbericht [89]

- Studienprotokoll [82]
- Studienregistereinträge [90-92]
- Post-hoc-Auswertungen in Abschnitt 4.3.1.3

CHRONOS (R668-AD-1224, NCT02260986):

- Studienregistereinträge: [110-113]
- Publikationen und sonstige Quellen: [34, 37, 49, 100]

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 4-107: 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 4-108: 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 4-109: 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 4-110: 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 4.3.1.3.11.**

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 4-111: 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 4-112: 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 4.3.1.3.11.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die im Dossier dargestellte Evidenz zum Nachweis eines medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Tralokinumab entstammt der doppelblinden, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studie ECZTRA 7. Als ergänzende Evidenz wird zudem die Studie ECZTRA 3 dargestellt, die mit einer Studiendauer von 16 Wochen formal zu kurz für die frühe Nutzenbewertung ist, aber dennoch für den Nachweis eines medizinischen Nutzens herangezogen werden kann. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) sind beide Studien der Evidenzstufe Ib, und somit der höchsten verfügbaren Evidenzstufe für Einzelstudien zuzuordnen. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (siehe 4.3.1.2.1 und Anhang 4-F).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird jeweils als „niedrig“ eingestuft (siehe 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Dies gilt auch für das Verzerrungspotential aller Endpunkte, die im Folgenden für die Ableitung eines medizinischen Nutzens herangezogen werden. Weiterhin sind die im Dossier berichteten Endpunkte im Anwendungsgebiet als etabliert, valide operationalisiert und patientenrelevant zu werten.

Daher kann zusammenfassend von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft der dargestellten Nachweise für einen medizinischen Nutzen von Tralokinumab ausgegangen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen Vergleich von Tralokinumab mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erlaubt. Eine vergleichende Darstellung mit Dupilumab durch einen adjustierten indirekten Vergleich ist auf Grund methodischer Unterschiede im Design der in Frage kommenden Studien als nicht adäquat anzusehen (siehe 4.3.2.1.2).

Im vorliegenden Dossier werden die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns vom G-BA bestimmten zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Beide Studien vergleichen Tralokinumab + TCS mit Placebo + TCS, jeweils mit patientenindividuellen Anpassungen, einer Bedarfsbehandlung mit TCI sowie der Möglichkeit einer Therapieeskalation mittels Rescue-Therapie. Diese Vergleichstherapie wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt [15] und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Vergleich zum früheren Therapiestandard zu zeigen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der früher gültigen zVT im Sinne der einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV wäre, auf Grund der Studiendauer, lediglich die Studie ECZTRA 7 heranzuziehen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann dabei als gegeben angesehen werden.

Die folgenden Tabellen enthalten die Zusammenfassung der Responder-Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-113), Auswertungen zu kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 4-114) und die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-113: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,6 [1,21; 2,03]	0,0002
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,5 [1,05; 2,25]	0,0216
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	1,9 [1,12; 3,12]	0,0117
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	1,3 [0,60; 2,85]	0,4989
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,97; 1,65]	0,0738
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,4 [1,12; 1,74]	0,0014
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,3 [1,08; 1,46]	0,0008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,23; 3,47]	0,0040
ECZTRA 7, Woche 26		
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,3 [1,09; 1,59]	0,0039
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,4 [1,06; 1,86]	0,0160
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	2,1 [1,42; 3,22]	0,0001
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	4,3 [1,66; 10,96]	0,0009
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,2 [0,92; 1,60]	0,1650
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [1,08; 1,67]	0,0078
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,4 [1,16; 1,64]	0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,25; 3,56]	0,0038
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher		

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.		
¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. vorheriger Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7)		
DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; FAS: Full-Analysis-Set; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>		

Tabelle 4-114: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	<i>Least Squares Mean Differenz</i> [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-5,57 [-7,86; -3,27] < 0,001	-0,43 [-0,65; -0,21]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-10,5 [-14,7; -6,31] < 0,001	-0,51 [-0,73; -0,29]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,19 [-1,70; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,27 [-1,78; -0,76] < 0,001	-0,48 [-0,71; -0,26]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,81 [-1,40; -0,21] 0,008	-0,24 [-0,46; -0,03]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,82 [-5,37; -2,27] < 0,001	-0,52 [-0,74; -0,29]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	3,7 [-0,25; 7,66] 0,067	0,16 [-0,07; 0,38]

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-2,67 [-3,97; -1,37] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,14]
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-3,64 [-5,84; -1,43] 0,001	-0,27 [-0,53; -0,02]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-9,85 [-14,1; -5,58] < 0,001	-0,51 [-0,76; -0,25]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,96 [-1,47; -0,45] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,72 [-1,25; -0,19] 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,71 [-1,3; -0,12] 0,019	-0,24 [-0,49; 0,01]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,94 [-5,62; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	2,59 [-2,1; 7,29] 0,277	0,11 [-0,15; 0,37]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-1,81 [-2,99; -0,62] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,02]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Physical Component Summary</i>	2,13 [0,46; 3,8] 0,013	0,27 [0,00; 0,53]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Mental Component Summary</i>	-0,4 [-2,18; 1,38] 0,661	-0,05 [-0,31; 0,22]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und vorheriger Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten und damit verbundener inakzeptabler Laufzeiten wurde für die Endpunkte „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ und „Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i> -Struktur verwendet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der		

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.		
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i> ; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i> ; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 4-115: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,07 [0,93; 1,23]	0,3262
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,24 [0,04; 1,34]	0,0765
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	3,04 [0,37; 25,0]	0,2763
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Konjunktivitis	2,77 [1,10; 7,00] 3,46 [1,25; 9,58]	0,0205 0,0087
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Dermatitis infiziert	0,29 [0,09; 0,97] - ³	0,0327 0,0048
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	0,98 [0,87; 1,11]	0,7999
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,68]	0,1007
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	0,33 [0,03; 3,32]	0,3198
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,14 [0,02; 1,15]	0,0311
¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. IGA zu Baseline (ECZTRA 7) ² Es werden nur SOC/PT mit statistisch signifikanten Unterschieden (p < 0,05) zwischen den Studienarmen dargestellt. Die detaillierten Analysen mit allen Ergebnissen sind in Abschnitt 4.3.1.3.10 zu finden. ³ Ein relatives Risiko kann auf Grund von 0 Ereignissen im Tralokinumab-Arm ohne Nullzellenkorrektur nicht berechnet werden (Risikodifferenz = -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]). AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität:

Es sind keine Todesfälle aufgetreten, weshalb die Endpunktkategorie Mortalität nicht berücksichtigt wird.

Endpunktkategorie Morbidität:

Innerhalb der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurde die Morbidität mittels einer Vielzahl von patientenrelevanten Instrumenten erhoben: EASI, SCORAD, Juckreiz, Schlafstörungen, POEM und EQ-5D-VAS. Viele dieser Endpunkte zeigen zu Woche 16 (ECZTRA 3) bzw. 26 (ECZTRA 7) einen Vorteil bezüglich des medizinischen Nutzens von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem Kontrollarm.

EASI

Im Hautscore EASI erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein EASI75- bzw. EASI90-Ansprechen, also eine Verbesserung des EASI um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen unter Tralokinumab + TCS 56,0 % der Patienten gegenüber 35,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm EASI75, womit sich ein relatives Risiko von 1,6 [95 %-KI: 1,21; 2,03] ergibt (p = 0,0002). EASI90 wird von 32,9 % der Patienten mit

Tralokinumab + TCS-Behandlung erreicht, während nur 21,4 % der Patienten unter Placebo + TCS in diesem Ausmaß ansprechen (RR: 1,5 [95 %-KI: 1,05; 2,25], $p = 0,0216$).

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 69,6 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 53,3 % der Patienten unter Placebo + TCS ein EASI75-Ansprechen (RR: 1,3 [95 %-KI: 1,09; 1,59], $p = 0,0039$). Ein vergleichbarer, deutlicher Vorteil für Tralokinumab ist zudem im EASI90-Ansprechen zu erkennen (48,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 35,0 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,06; 1,86], $p = 0,0160$).

SCORAD

Im kombinierten Haut- und Symptomscore SCORAD erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein SCORAD75- bzw. SCORAD90-Ansprechen, also eine Verbesserung um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen zu Woche 16 unter Tralokinumab + TCS 23,8 % der Patienten gegenüber 12,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm SCORAD75, womit sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,12; 3,12] ergibt ($p = 0,0117$). Für SCORAD90 zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS.

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 38,4 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 18,2 % der Patienten unter Placebo + TCS ein SCORAD75-Ansprechen (RR: 2,1 [95 %-KI: 1,42; 3,22], $p = 0,0001$). Ein noch deutlicherer Effekt ist im SCORAD90-Ansprechen zu erkennen (15,2 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 3,6 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 4,3 [95 %-KI: 1,66; 10,96], $p = 0,0009$).

Juckreiz

Die Studie ECZTRA 3 zeigt nach 16 Wochen einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS bezüglich der Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (61,0 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 43,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,12; 1,74], $p = 0,0014$). Die Auswertung der Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline ergibt zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von -1,19 [95 %-KI: -1,70; -0,69] Punkten ($p < 0,001$), wobei auf Basis der Effektstärke nach Hedges' g (-0,49 [95 %-KI: -0,72; -0,26]) von einem relevanten Effekt auszugehen ist.

Bei Analyse der Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 zur Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Die

Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (62,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 47,1 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,67], $p = 0,0078$).

Schlafstörungen

Die Symptomatik der Schlafstörungen wurde mit zwei Instrumenten erhoben.

Eczema-related-Sleep-NRS

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen auf Basis der *Eczema-related-Sleep-NRS* ein mittlerer Behandlungsunterschied von -1,27 [95%-KI: -1,78; -0,76] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,48 [95%-KI: -0,71; -0,26]) kann von einem relevanten Effekt ausgegangen werden.

Die Analyse mittels *Eczema-related-Sleep-NRS* der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,72 [95 %-KI: -1,25; -0,19] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,29 [95%-KI: -0,55; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

SCORAD-VAS-Komponente zu Schlafstörungen

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen ein mittlerer Behandlungsunterschied auf Basis der SCORAD-VAS von -0,81 [95%-KI: -1,40; -0,21] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95%-KI: -0,46; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Die Analyse mittels SCORAD-VAS der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,71 [95 %-KI: -1,3; -0,12] Punkten ($p = 0,019$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95 %-KI: -0,49; 0,01]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Insgesamt ist der Nachweis eines klinisch relevanten Vorteils von Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie im Hinblick auf Schlafstörungen auf Basis dieser Erhebungen daher nicht sicher möglich.

POEM

In der Studie ECZTRA 3 zeigen nach Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS signifikant mehr Patienten zu Woche 16 eine Verbesserung des POEM, einem patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis, um ≥ 4 Punkte

(79,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 63,4 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,46], $p = 0,0008$).

In der Studie ECZTRA 7 zeigt die Responder-Analyse zur Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS (77,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 56,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,16; 1,64], $p = 0,0002$).

EQ-5D-VAS

Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach Einschätzung des Patienten – erfasst mittels EQ-5D-VAS – zeigt sich in beiden Studien ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tralokinumab + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Morbidität im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome sowie eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 in der Mehrheit der Endpunkte unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen zu EASI, SCORAD und POEM deutlich.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Innerhalb der Studie ECZTRA 7 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in einem krankheitsspezifischen (DLQI) wie auch einem generischen Fragebogen (SF-36) erhoben, während in der Studie ECZTRA 3 nur der DLQI erfasst wurde.

DLQI

Im krankheitsspezifischen Fragebogen DLQI zeigt sich in der Studie ECZTRA 3 zu Woche 16 ein deutlicher Vorteil im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität. Hier erreichen unter Tralokinumab + TCS 24,6 % der Patienten den genannten Endpunkt, während dies im Placebo + TCS-Arm nur 11,9 % der Patienten gelingt. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,23; 3,47] mit statistisch signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0040$).

Auch die Studie ECZTRA 7 zeigt zu Woche 26 einen deutlichen Vorteil für Tralokinumab + TCS im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“. Dort erreichen 26,1 % der Patienten unter Behandlung mit Tralokinumab + TCS dieses Therapieziel,

während im Placebo + TCS-Kontrollarm nur 12,5 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Dies resultiert in einem relativen Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,25; 3,56], ($p = 0,0038$).

SF-36

Im generischen Fragebogen SF-36 zeigt sich bei Auswertung der *Physical Component Summary* der Studie ECZTRA 7 zu Woche 26 ein signifikanter Behandlungsunterschied von 2,13 [95 %-KI: 0,46; 3,80] Punkten ($p = 0,013$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke nach Hedges' g (0,27 [95 %-KI: 0,00; 0,53]) ist jedoch keine Bewertung des Ergebnisses möglich, da der Effektschätzer im Bereich der Irrelevanzschwelle liegen könnte.

Die Auswertung der *Mental Component Summary* zeigt in der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Tralokinumab + TCS und Placebo + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens zeigt sich auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Tralokinumab.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen des DLQI deutlich.

Endpunktkategorie Sicherheit:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 bestätigen das bereits aus früheren Studien bekannte, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit.

So zeigen in der Studie ECZTRA 3 sowohl die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE als auch die Gründe für Studienabbruch durch UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) liegen in der Studie ECZTRA 3 nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. So treten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS mehr AESI der Kategorie „Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im PT „Konjunktivitis“ auf (11,1 % der Patienten vs. 3,2 % der Patienten). Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 3,46 [95 %-KI: 1,25; 9,58] ($p = 0,0087$). Zwar wurden alle Events dieses PT als „mild“ oder „moderat“ eingestuft, dennoch

liegt hier ein Nachteil für Tralokinumab + TCS vor. Dieser negative Effekt stellt die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab nicht in Frage.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie ECZTRA 3 liegt in den Auswertungen der AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor. Dort berichten 3,2 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm ein UE des PT „Dermatitis infiziert“, während unter Tralokinumab + TCS kein Ereignis protokolliert ist. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0048$), wobei auf Grund der fehlenden Events in einem Studienarm nur die Risikodifferenz berechnet werden kann (RD: -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]).

Auch in der Studie ECZTRA 7 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE sowie den Gründen für Studienabbruch durch UE.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse liegt für die Studie ECZTRA 7 nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. So wird für die AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ von einem signifikant niedrigeren Anteil an Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein Ereignis in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet (RR: 0,14 [95 %-KI: 0,02; 1,15], $p = 0,0311$).

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigt sich das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit. Es liegen nur wenige, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Tralokinumab + TCS in einzelnen, oft unspezifischen SOC/PT vor. Die darin aufgetretenen Ereignisse wurden in der überwiegenden Mehrheit als „mild“ oder „moderat“ eingestuft und stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab daher nicht in Frage.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich bei Auswertung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab keine statistisch signifikanten Ergebnisse, die einen klinisch relevanten Vor- oder Nachteil unter Behandlung mit Tralokinumab zeigen.

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tralokinumab

Der medizinische Nutzen von Tralokinumab zeigt sich in den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 anhand deutlicher Verbesserungen der Morbidität der Patienten im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome und eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie einer deutlichen Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheitsprofil aus. Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [13].

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab wären grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen heranzuziehen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS, untersucht – wobei je nach patientenindividuellem Bedarf zusätzlich die Anwendung von TCI sowie eine Therapieeskalation möglich waren. Dies entspricht einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, welches zum Zeitpunkt der Studienplanung die vom G-BA bestimmte gültige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellte. Diese Vergleichstherapie wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt [15] und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich in der Studie ECZTRA 7 klinisch relevante Effekte mit deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie Morbidität sowie deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. In Bezug auf die Sicherheitsendpunkte ergeben sich keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile für Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ließe sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard, einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, ableiten. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch Tralokinumab.

Gegenüber der aktuell gültigen zVT, Dupilumab, liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

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 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen ¹	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt
¹ Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab.	

Wie im Rahmen dieses Dossiers dargelegt, liegt keine direkt vergleichende Evidenz von Tralokinumab gegenüber der aktuell gültigen zVT Dupilumab vor. Zusätzlich wird die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV müsste Tralokinumab mit der für Dupilumab gültigen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – verglichen werden. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ECZTRA 7 ließe sich so ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie ableiten.

Perspektivisch ist zudem, analog zu vergleichbaren therapeutischen Gebieten, die Abgrenzung einer weiteren Patientenpopulation denkbar. Durch die zu erwartende Zulassung weiterer innovativer, dauerhafter systemischer Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen erstmals Behandlungsalternativen für Patienten, die eine kontinuierliche systemische Therapie benötigen, aber auf Dupilumab unzureichend angesprochen haben oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit aufweisen. Somit könnte perspektivisch eine separate Betrachtung von Patienten, die auf eine kontinuierliche systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sinnvoll sein. Wie die deskriptiven Analysen verschiedener Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3 zur Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung innerhalb der Studie ECZTRA 7 zeigen, scheinen auch

diese vorbehandelten Patienten von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab zu profitieren. Auf Grund der geringen Patientenzahl mit Dupilumab-Vorbehandlung innerhalb der Studie ECZTRA 7 ist ein Zusatznutzen von Tralokinumab in dieser hypothetischen Population jedoch derzeit nicht quantifizierbar.

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. Zwar wurde auf Grund fehlender direkter Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft, es konnte jedoch letztendlich keine geeignete Studie identifiziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2.5.6 und 4.3.2.1.1).

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers; 4(1):1.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(5):657-82.
3. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF (2017): Atopic dermatitis: pathogenesis. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 36(3):100-3.
4. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunological reviews; 242(1):233-46.
5. Bieber T (2008): Atopic dermatitis. N Engl J Med; 358(14):1483-94.
6. Weidinger S, Novak N (2016): Atopic dermatitis. Lancet (London, England); 387(10023):1109-22.
7. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
8. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M (2011): Management of itch in atopic dermatitis. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 30(2):71-86.
9. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta dermatovenereologica, Suppl 92: 44-47;
10. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. (2002): Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. Int J Dermatol; 41(3):151-8.
11. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England); 380(9859):2197-223.
12. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England); 380(9859):2163-96.
13. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-402.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 12.07.2020].

- URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-285.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Beratungsanforderung 2018-B-152-z, Tralokinumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
 18. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 19. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*; 10(1):11-8.
 20. European Task Force on Atopic Dermatitis (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
 21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(6):850-78.
 22. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. (2016): ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 30(5):729-47.
 23. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2017): Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 177(5):1316-21.
 24. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*; 172(5):1353-7.
 25. Rehal B, Armstrong AW (2011): Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*; 6(4):e17520.
 26. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2018): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <https://www.arzneimittelleitfaden.de/wp-content/uploads/2018/03/Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf>.
 27. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 21.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-027.html>.
 28. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*; 71(2):327-49.

29. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. (2017): Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? The Journal of allergy and clinical immunology; 139(4S):S58-S64.
30. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D (2017): Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am; 37(1):51-61.
31. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen C, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. (2017): Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. The Journal of allergy and clinical immunology; 140(3):730-7.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Wortprotokoll der mündlichen Anhörung - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Atopische Dermatitis, D-599). [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-608/2021-03-23_Wortprotokoll_Baricitinib_D-599.pdf.
33. Lilly Deutschland GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Atopische Dermatitis) - Modul 3 A. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16_Modul3A_Baricitinib.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab; Verfahrensnummer D-483. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis); Verfahrensnummer D-599. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis) - Modul 4 A. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/333/#dossier>.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
39. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. (2004): Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. Br J Dermatol; 150(1):96-102.
40. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs

- of atopic eczema in trials. The Journal of allergy and clinical immunology; 134(4):800-7.
41. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J (2012): EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy; 67(1):99-106.
 42. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. J Eur Acad Dermatol Venereol; 28(6):719-26.
 43. Williamson A, Hoggart B (2005): Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs; 14(7):798-804.
 44. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, et al. (2013): Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Acta Derm Venereol; 93(5):509-14.
 45. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. (2012): Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol; 92(5):502-7.
 46. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikai E, et al. (2016): Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol; 175(1):157-62.
 47. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Nelson L, Clark M, et al. (2017): Validation of the peak pruritus numerical rating scale: results from clinical studies of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. . [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.rtihs.org/sites/default/files/28471%20Nelson%202017%20Validation%20of%20the%20peak%20pruritus%20numerical%20rating%20scale.pdf>.
 48. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbe A, Nelson L, et al. (2019): Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. Br J Dermatol; 181(4):761-9.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, (IQWiG-Berichte – Nr. 601). [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden - Version 6.0. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
 51. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. (2016): Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol; 175(1):69-79.
 52. Hanifin JM, Reed ML, the Eczema Prevalence and Impact Working Group (2007): A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis; 18(2):82-91.
 53. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. (2018): Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. J Dermatol; 45(2):150-7.

54. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI (2016): Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*; 27(2):50-8.
55. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
56. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH (2018): Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*; 22(1_suppl):10S-6S.
57. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. (2017): Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol*; 176(4):979-84.
58. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 70(2):338-51.
59. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC (2013): Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*; 169(6):1326-32.
60. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2018): Severity strata for five patient-reported outcomes in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 178(4):925-30.
61. Howells L, Ratib S, Chalmers JR, Bradshaw L, Thomas KS, team Ct (2018): How should minimally important change scores for the Patient-Oriented Eczema Measure be interpreted? A validation using varied methods. *Br J Dermatol*; 178(5):1135-42.
62. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M (2016): The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*; 71(11):1620-5.
63. Yew YW, Zhao X, Apfelbacher CJ (2020): The Patient-Oriented Eczema Measure: estimating the minimal important change in an outpatient clinic cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(6):1273-9.
64. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*; 20(10):1727-36.
65. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118(1):226-32.
66. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. (2012): Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*; 27(11):1327-32.
67. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. (2018): Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*; 73(6):1284-93.
68. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 120(1):10-22 e2.

69. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol; 19(3):210-6.
70. Heintz D, Chalmers J, Nankervis H, Apfelbacher CJ (2016): Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. Acta Derm Venereol; 96(5):596-601.
71. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY (2008): The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol; 159(5):997-1035.
72. Lewis V, Finlay AY, editors. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings; 2004: Elsevier.
73. Patel K, Singam V, Vakharia P, Chopra R, Sacotte R, Patel N, et al. (2019): Measurement properties of three assessments of burden used in atopic dermatitis in adults. British Journal of Dermatology; 180(5):1083-9.
74. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY (2015): Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology; 230(1):27-33.
75. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM (2019): Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. J Am Acad Dermatol; 81(1):187-95.
76. Capucci S, Hahn-Pedersen J, Vilsboll A, Kragh N (2020): Impact of Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema on Quality of Life Compared With Other Chronic Diseases. Dermatitis; 31(3):178-84.
77. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M (2000): Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. Acta Derm Venereol; 80(6):430-4.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis); Verfahrensnummer D-509. [Zugriff: 13.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Upadacitinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, (IQWiG-Berichte – Nr. 908). [Zugriff: 13.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3485/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-509.pdf.
80. European Medicines Agency (2016): Guideline for good clinical practice E6(R2). [Zugriff: 05.08.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>.
81. LEO Pharma A/S (2018): Updated Clinical Trial Protocol - LP0162-1339 (ECZTRA 3): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab trial no. 3) - Version 4.0.
82. LEO Pharma A/S (2020): Updated Clinical Trial Protocol - LP0162-1346 (ECZTRA 7): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A. ECZTRA 7 (ECZema TRAlokinumab trial no. 7) - Version 4.0.

83. LEO Pharma A/S (2021): Tralokinumab Reference document - comparing CTR models with HTA simplified statistical models (relevante Auszüge).
84. LEO Pharma A/S (2020): Clinical Trial Report - LP0162-1339 (ECZTRA 3): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis.
85. LEO Pharma A/S (2017): Clinicaltrials.gov - NCT03363854, Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids for Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 3). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363854>.
86. LEO Pharma A/S (2018): EU Clinical Trials Register - 2017-002065-21, A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy (ECZTRA 3). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002065-21>.
87. LEO Pharma A/S (2017): WHO ICTRP - NCT03363854, A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy (ECZTRA 3). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363854>.
88. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. (2021): Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol; 184(3):450-63.
89. LEO Pharma A/S (2021): Clinical Trial Report - LP0162-1346 (ECZTRA 7): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A. ECZTRA 7 (ECZema TRAlokinumab trial no. 7)
90. LEO Pharma A/S (2018): Clinicaltrials.gov - NCT03761537, Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A (ECZTRA 7). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761537>.
91. LEO Pharma A/S (2018): EU Clinical Trials Register - 2018-000747-76, A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial investigating the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab administered in combination with topical corticosteroids to adult subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A (ECZTRA 7). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000747-76>.
92. LEO Pharma A/S (2018): WHO ICTRP - NCT03761537, A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre, Phase 3 Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Administered in Combination With Topical Corticosteroids to Adult Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A (ECZTRA 7). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761537>.

93. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, et al. (2020): Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(6):1263-72.
94. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, Techniker Krankenkasse (2021): Neurodermitisreport - Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.
95. Bieber T (2010): Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*; 22(2):125-37.
96. McGirt LY, Beck LA (2006): Innate immune defects in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118(1):202-8.
97. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY (2021): The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 126(1):3-12.
98. Breuer K, Kapp A, Werfel T (2001): Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*; 56(11):1034-41.
99. Narla S, Silverberg JI (2018): Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 120(1):66-72 e11.
100. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. (2017): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*; 389(10086):2287-303.
101. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. (2018): Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*; 178(5):1083-101.
102. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. (2019): Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*; 181(3):459-73.
103. Ferreira S, Torres T (2020): Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab. *Drugs Context*; 9:2020-2-3.
104. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, et al. (2019): Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 33(7):1224-31.
105. Agnihotri G, Shi K, Lio PA (2019): A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis. *Drugs R D*; 19(4):311-8.
106. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. (2021): Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*; 184(3):437-49.

107. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. (2019): Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. The Journal of allergy and clinical immunology; 143(1):135-41.
108. Regeneron Pharmaceuticals (2014): Cochrane Library - EUCTR2013-003254-24-HU, EFFICACY AND LONG TERM SAFETY STUDY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01877297/full>.
109. Regeneron Pharmaceuticals (2014): Cochrane Library - NCT02260986, Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02038194/full>.
110. Regeneron Pharmaceuticals (2014): Clinicaltrials.gov - NCT02260986, Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS). [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260986?term=NCT02260986&draw=2&rank=1>.
111. Regeneron Pharmaceuticals (2017): EU Clinical Trials Register - 2013-003254-24, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003254-24/results>.
112. Regeneron Pharmaceuticals (2014): WHO ICTRP - 2013-003254-24, A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ>.
113. Regeneron Pharmaceuticals (2014): WHO ICTRP - NCT02260986, Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986>.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). [Zugriff: 06.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_TrG.pdf.

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 ²²] – 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

²² 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	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.05.2021	
Zeitsegment	1946 bis 24.05.2021, gegeben durch die Datenbank	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] - Zeile 16	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	106712
2	exp neurodermatitis/	1551
3	exp eczema/	11570
4	neuroderm*.mp.	1865
5	dermatit*.mp.	95388
6	(eczema or ekzem*).mp.	22304
7	(besnier* and prurig*).mp.	78
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	132657
9	exp tralokinumab/ or tralokinumab.mp.	85
10	CAT-354.mp.	11
11	1044515-88-9.mp.	0
12	LP0162.mp.	0
13	Adtralza.mp.	0
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	92
15	8 and 14	37
16	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	950918
17	15 and 16	9

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.05.2021	
Zeitsegment	1974 bis 24.05.2021, gegeben durch die Datenbank	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] - Zeile 16	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	160801
2	exp neurodermatitis/	2818
3	exp eczema/	27794
4	neuroderm*.mp.	2938

5	dermatit*.mp.	136231
6	(eczema or ekzem*).mp.	42643
7	(besnier* and prurig*).mp.	33
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	183735
9	exp tralokinumab/ or tralokinumab.mp.	494
10	CAT-354.mp.	122
11	1044515-88-9.mp.	0
12	LP0162.mp.	0
13	Adtralza.mp.	0
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	548
15	8 and 14	177
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1925546
17	15 and 16	60

Datenbankname		Cochrane
Suchoberfläche		Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)
Datum der Suche		25.05.2021
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Nur klinische Studien [Trials] in #16
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	70
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1846
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	1093
#4	neuroderm*	195
#5	dermatit*	8979
#6	(eczema OR ekzem*)	4086
#7	(besnier* AND prurig*)	19
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10813
#9	tralokinumab	89
#10	CAT-354	35
#11	1044515889	12
#12	LP0162	0
#13	Adtralza	0
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	100
#15	#8 AND #14	35
#16	Einträge im Reiter „Trials“ von #15	31

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab**

Die Suchstrategie ist identisch zum vorherigen Abschnitt und wird deshalb nicht erneut dargestellt.

Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab

Die dargestellte Suchstrategie wird am Ende auf Ergebnisse ab 2017 eingeschränkt, da RCT bis zu diesem Zeitpunkt bereits im Dossier der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab enthalten sind [37]. Dort bereits enthaltene Studien werden in einer separaten Analyse bezüglich der Eignung im Rahmen eines indirekten Vergleiches betrachtet (siehe Anhang 4-D, Seite 314).

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.05.2021	
Zeitsegment	2017 bis 26.05.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] - Zeile 15. Die Suchergebnisse werden am Ende (Zeile 17) auf einen Zeitraum ≥ 2017 eingeschränkt, da alle vorherigen Ergebnisse bereits im Rahmen der Literaturrecherche zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab enthalten sind [37]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	106765
2	exp neurodermatitis/	1553
3	exp eczema/	11591
4	neuroderm*.mp.	1866
5	dermatit*.mp.	95400
6	(eczema or ekzem*).mp.	22323
7	(besnier* and prurig*).mp.	78
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	132683
9	dupilumab.mp. or exp dupilumab/	997
10	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	5
11	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	2
12	dupixent.mp.	32
13	9 or 10 or 11 or 12	998
14	8 and 13	687
15	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	951246
16	14 and 15	101

17	limit 16 to yr="2017 -Current"	90

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.05.2021	
Zeitsegment	2017 bis 24.05.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Zeile 15. Die Suchergebnisse werden am Ende (Zeile 17) auf einen Zeitraum ≥ 2017 eingeschränkt, da alle vorherigen Ergebnisse bereits im Rahmen der Literaturrecherche zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab enthalten sind [37]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	160801
2	exp neurodermatitis/	2818
3	exp eczema/	27794
4	neuroderm*.mp.	2938
5	dermatit*.mp.	136231
6	(eczema or ekzem*).mp.	42643
7	(besnier* and prurig*).mp.	33
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	183735
9	dupilumab.mp. or exp dupilumab/	2733
10	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	35
11	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	26
12	dupixent.mp.	103
13	9 or 10 or 11 or 12	2743
14	8 and 13	1671
15	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1925546
16	14 and 15	410
17	limit 16 to yr="2017 -Current"	364

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	25.05.2021	
Zeitsegment	2017 bis Mai 2021	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in #16 Die Suchergebnisse werden am Ende (Zeile #15) auf einen Zeitraum $\geq$ 2017 eingeschränkt, da alle vorherigen Ergebnisse bereits im Rahmen der Literaturrecherche zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab enthalten sind [37]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	70
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1846
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	1093
#4	neuroderm*	195
#5	dermatit*	8979
#6	(eczema OR ekzem*)	4086
#7	(besnier* AND prurig*)	19
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10813
#9	dupilumab	479
#10	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	58
#11	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	55
#12	dupixent	19
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	492
#14	#8 AND #13	292
#15	#14 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to May 2021	271
#16	Einträge im Reiter „Trials“ von #15	263

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.05.2021
Eingabeoberfläche	Advanced
Suchstrategie	(tralokinumab OR CAT-354 OR CAT354 OR 1044515-88-9 OR LP0162 OR adtralza) [Intervention/treatment] AND (dermatitis OR neurodermatitis OR eczema OR besnier OR prurigo) [Condition or disease]
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.05.2021
Eingabeoberfläche	Basic
Suchstrategie	(tralokinumab OR CAT-354 OR CAT354 OR 1044515-88-9 OR LP0162 OR adtralza) AND (dermatitis OR neurodermatitis OR eczema OR besnier OR prurigo)
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx ²
Datum der Suche	25.05.2021
Eingabeoberfläche	Basic
Suchstrategie¹	tralokinumab AND dermatitis OR CAT-354 AND dermatitis OR CAT354 AND dermatitis OR 1044515-88-9 AND dermatitis OR LP0162 AND dermatitis OR adtralza AND dermatitis OR tralokinumab AND neurodermatitis OR CAT-354 AND neurodermatitis OR CAT354 AND neurodermatitis OR 1044515-88-9 AND neurodermatitis OR LP0162 AND neurodermatitis OR adtralza AND neurodermatitis OR tralokinumab AND eczema OR CAT-354 AND eczema OR CAT354 AND eczema OR 1044515-88-9 AND eczema OR LP0162 AND eczema OR adtralza AND eczema OR tralokinumab AND besnier OR CAT-354 AND besnier OR CAT354 AND besnier OR 1044515-88-9 AND besnier OR LP0162 AND besnier OR adtralza AND besnier OR tralokinumab AND prurigo OR CAT-354 AND prurigo OR CAT354 AND prurigo OR 1044515-88-9 AND prurigo OR LP0162 AND prurigo OR adtralza AND prurigo
Treffer	46 Einträge für 18 Studien
¹ Der Suchstring ergibt sich aus der Kombination der folgenden Schlagwörter zum Wirkstoff (tralokinumab, CAT-354, CAT354, 1044515-88-9, LP0162, adtralza) jeweils mit der Indikation (dermatitis, neurodermatitis, eczema, besnier, prurigo) und ist der Tatsache geschuldet, dass in der Datenbank keine logischen Klammern verwendet werden können. ² Da die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig war wurde stattdessen die neue, cloud-basierte Datenbank (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx) der WHO für die Suche genutzt.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab

Die Suchstrategie ist identisch zum vorherigen Abschnitt und wird deshalb nicht erneut dargestellt.

Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.05.2021
Eingabeoberfläche	Advanced
Suchstrategie	(dupilumab OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR dupixent) [Intervention/treatment] AND (dermatitis OR neurodermatitis OR eczema OR besnier OR prurigo) [Condition or disease]
Treffer	60

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.05.2021
Eingabeoberfläche	Basic
Suchstrategie	(dupilumab OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR dupixent) AND (dermatitis OR neurodermatitis OR eczema OR besnier OR prurigo)
Treffer	30

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx ¹
Datum der Suche	26.05.2021
Eingabeoberfläche	Basic
Suchstrategie (gesamt)²	dupilumab AND dermatitis OR REGN668 AND dermatitis OR REGN-668 AND dermatitis OR REGN 668 AND dermatitis OR SAR231893 AND dermatitis OR SAR-231893 AND dermatitis OR SAR 231893 AND dermatitis OR dupixent AND dermatitis OR dupilumab AND neurodermatitis OR REGN668 AND neurodermatitis OR REGN-668 AND neurodermatitis OR REGN 668 AND neurodermatitis OR SAR231893 AND neurodermatitis OR SAR-231893 AND neurodermatitis OR SAR 231893 AND neurodermatitis OR dupixent AND neurodermatitis OR dupilumab AND eczema OR REGN668 AND eczema OR REGN-668 AND eczema OR REGN 668 AND eczema OR SAR231893 AND eczema OR SAR-231893 AND eczema OR SAR 231893 AND eczema OR dupixent AND eczema OR dupilumab AND besnier OR REGN668 AND besnier OR REGN-668 AND besnier OR REGN 668 AND besnier OR SAR231893 AND besnier OR SAR-231893 AND besnier OR SAR 231893 AND besnier OR dupixent AND besnier OR dupilumab AND prurigo OR REGN668 AND prurigo OR REGN-668 AND prurigo OR REGN 668 AND prurigo OR SAR231893 AND prurigo OR SAR-231893 AND prurigo OR SAR 231893 AND prurigo OR dupixent AND prurigo
Suchstrategie (Teil A)³	dupilumab AND dermatitis OR REGN668 AND dermatitis OR REGN-668 AND dermatitis OR REGN 668 AND dermatitis OR SAR231893 AND dermatitis OR SAR-231893 AND dermatitis OR SAR 231893 AND dermatitis OR dupixent AND dermatitis OR dupilumab AND neurodermatitis OR REGN668 AND neurodermatitis OR REGN-668 AND neurodermatitis OR REGN 668 AND neurodermatitis OR SAR231893 AND neurodermatitis OR SAR-231893 AND neurodermatitis OR SAR 231893 AND neurodermatitis OR dupixent AND neurodermatitis OR dupilumab AND eczema OR REGN668 AND eczema OR REGN-668 AND eczema OR REGN 668 AND eczema OR SAR231893 AND eczema OR SAR-231893 AND eczema OR SAR 231893 AND eczema OR dupixent AND eczema
Suchstrategie (Teil B)³	dupilumab AND besnier OR REGN668 AND besnier OR REGN-668 AND besnier OR REGN 668 AND besnier OR SAR231893 AND besnier OR SAR-231893 AND besnier OR SAR 231893 AND besnier OR dupixent AND besnier OR dupilumab AND prurigo OR REGN668 AND prurigo OR REGN-668 AND prurigo OR REGN 668 AND prurigo OR SAR231893 AND prurigo OR SAR-231893 AND prurigo OR SAR 231893 AND prurigo OR dupixent AND prurigo
Treffer (Teil A / Teil B)³	197 Einträge für 80 Studien / 7 Einträge für 3 Studien
¹ Da die Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO zur Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig war wurde stattdessen die neue, cloud-basierte Datenbank (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx) der WHO für die Suche genutzt. ² Der Suchstring ergibt sich aus der Kombination der folgenden Schlagwörter zum Wirkstoff (dupilumab, REGN668, REGN-668, REGN 668, SAR231893, SAR-231893, SAR 231893, dupixent) jeweils mit der Indikation (dermatitis, neurodermatitis, eczema, besnier, prurigo) und ist der Tatsache geschuldet, dass in der Datenbank keine logischen Klammern verwendet werden können. ³ Da die Eingabe der Suchstrategie (gesamt) auch nach mehreren Versuchen an verschiedenen Tagen in einem Fehler resultierte wurde die Suche in die Teile A und B getrennt und die Ergebnisse am Ende zusammengeführt.	

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 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

#	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab Treatment of Atopic Dermatitis on Skin Barrier Function - ClinicalTrials.gov (NCT04556461). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04556461	A5 - Studientyp
2	LEO Pharma (2018): LP0162-1337 - An Open-label, Single-arm, Multi-centre, Long-term Extension Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Tralokinumab in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT03587805). Stand des Eintrags: 06.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03587805	A5 - Studientyp
3	LEO Pharma (2018): LP0162-1346 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre, Phase 3 Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Administered in Combination With Topical Corticosteroids to Adult Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov (NCT03761537). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03761537	A3 - Komparator
4	LEO Pharma (2017): LP0162-1339 2017-002065-21 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03363854). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363854	A3 - Komparator
5	LEO Pharma (2020): LP0162-1343 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Japanese Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04587453). Stand des Eintrags: 26.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587453	A3 - Komparator
6	LEO Pharma (2018): LP0162-1334 2017-005143-33 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	Monotherapy in Adolescent Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03526861). Stand des Eintrags: 29.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526861	
7	LEO Pharma (2017): LP0162-1326 2016-004201-13 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03160885). Stand des Eintrags: 24.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03160885	A3 - Komparator
8	LEO Pharma (2017): LP0162-1325 2016-004200-65 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03131648). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03131648	A3 - Komparator
9	LEO Pharma (2018): LP0162-1341 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effect of Tralokinumab on Vaccine Antibody Responses in Adults With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03562377). Stand des Eintrags: 05.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03562377	A3 - Komparator
10	MedImmune LLC (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02347176). Stand des Eintrags: 23.05.2018. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347176	A2 - Intervention
11	LEO Pharma (2018): LP0162-1342 2018-000534-35 (EudraCT Number) - An Open-label, Multi Centre Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Effects of Tralokinumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03556592). Stand des Eintrags: 26.10.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03556592	A5 - Studientyp
12	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A5 - Studientyp
EU Clinical Trials Register		
13	LEO Pharma A/S (2017): LP0162-1325 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2016-004200-65). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004200-65	A3 - Komparator
14	MedImmune (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003725-17). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003725-17	A2 - Intervention

#	Titel	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003725-17	
15	LEO Pharma A/S (2017): LP0162-1326 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2016-004201-13). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004201-13	A3 - Komparator
16	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1339 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroid in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2017-002065-21). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002065-21	A3 - Komparator
17	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1337 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials - EU-CTR (2018-000746-19). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19	A5 - Studientyp
18	LEO Pharma A/S (2019): LP0162-1334 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no.6) - EU-CTR (2017-005143-33). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005143-33	A1 - Population
19	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1346 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial investigating the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab administered in combination with topical corticosteroids to adult subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A - EU-CTR (2018-000747-76). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000747-76	A3 - Komparator
20	University Hospital Schleswig Holstein, Department of Dermatology and Allergy represented by Chairman (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab treatment of atopic dermatitis on skin barrier function (TraSki) - EU-CTR (2019-000598-22). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000598-22	A5 - Studientyp
WHO ICTRP		
21	Kato Norito (2020): - A randomised, double blind, placebo controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroids in Japanese subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200162). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200162	A3 - Komparator

#	Titel	Ausschlussgrund
22	LEO Pharma (2020): LP0162-1343 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Japanese Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT04587453). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587453	A3 - Komparator
23	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab Treatment of Atopic Dermatitis on Skin Barrier Function - WHO ICTRP (NCT04556461). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556461	A5 - Studientyp
24	University Hospital Schleswig Holstein, Department of Dermatology and Allergy represented by Chairman (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab treatment of atopic dermatitis on skin barrier function (TraSki) - TraSki - WHO ICTRP (2019-000598-22). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000598-22-DE	A5 - Studientyp
25	LEO Pharma (2018): LP0162-1346 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre, Phase 3 Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Administered in Combination With Topical Corticosteroids to Adult Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A - WHO ICTRP (NCT03761537). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761537	A3 - Komparator
26	LEO Pharma K.K. (2018): NCT03587805 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184153). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184153	A5 - Studientyp
27	LEO Pharma A/S, LEO Pharma K.K. (2018): NCT03526861 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184114). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184114	A1 - Population
28	LEO Pharma A/S (2018): 2018-000746-19-ES LP0162-1337 NCT03587805 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials - ECZTEND - WHO ICTRP (2018-000746-19). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000746-19-GB	A5 - Studientyp
29	LEO Pharma A/S (2018): 2017-005143-33-FR LP0162-1334 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no.6) - WHO ICTRP (2017-005143-33). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005143-33-NL	
30	LEO Pharma (2018): LP0162-1337 - An Open-label, Single-arm, Multi-centre, Long-term Extension Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Tralokinumab in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT03587805). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587805	A5 - Studientyp
31	LEO Pharma (2018): LP0162-1341 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effect of Tralokinumab on Vaccine Antibody Responses in Adults With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03562377). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562377	A3 - Komparator
32	LEO Pharma (2018): 2018-000534-35 LP0162-1342 - An Open-label, Multi Centre Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Effects of Tralokinumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03556592). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556592	A5 - Studientyp
33	LEO Pharma (2018): 2017-005143-33 LP0162-1334 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Monotherapy in Adolescent Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03526861). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526861	A1 - Population
34	LEO Pharma (2017): 2017-002065-21 LP0162-1339 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03363854). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363854	A3 - Komparator
35	LEO Pharma (2017): 2016-004201-13 LP0162-1326 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03160885). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160885	A3 - Komparator
36	LEO Pharma (2017): 2016-004200-65 LP0162-1325 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03131648). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131648	A3 - Komparator
37	MedImmune (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and	A2 - Intervention

#	Titel	Ausschlussgrund
	Safety of Tralokinumab in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (2014-003725-17). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003725-17-DE	
38	MedImmune LLC (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02347176). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347176	A2 - Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tralokinumab

Im ersten Schritt wurden mögliche Brückenkompaktoren für einen indirekten Vergleich zwischen Tralokinumab und Dupilumab auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Tralokinumab identifiziert. Dazu wurden zum einen die Studien des pharmazeutischen Unternehmens hinsichtlich der Eignung für einen möglichen indirekten Vergleich neu bewertet (Abschnitt 4.3.2.1.1.1).

Zum anderen wurden die per Registersuche identifizierten und im vorherigen Abschnitt (Anhang 4-D1) mit Ausschlussgrund „A3 – Komparator“ ausgeschlossenen Treffer erneut bewertet, da dieses Kriterium zur Identifikation möglicher Brückenkompaktoren für indirekte Vergleiche nicht länger gültig ist. Alle weiteren Ausschlusskriterien zu Treffern der Registersuche behalten ihre Gültigkeit und sind daher identisch zum vorherigen Abschnitt (Anhang 4-D1).

#	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab Treatment of Atopic Dermatitis on Skin Barrier Function - ClinicalTrials.gov (NCT04556461). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04556461	A5 - Studientyp
2	LEO Pharma (2018): LP0162-1337 - An Open-label, Single-arm, Multi-centre, Long-term Extension Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Tralokinumab in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT03587805). Stand des Eintrags: 06.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03587805	A5 - Studientyp
3	LEO Pharma (2018): LP0162-1346 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre, Phase 3 Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Administered in Combination With Topical Corticosteroids to Adult Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov	Eingeschlossen

#	Titel	Ausschlussgrund
	(NCT03761537). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03761537	
4	LEO Pharma (2017): LP0162-1339 2017-002065-21 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03363854). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363854	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
5	LEO Pharma (2020): LP0162-1343 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Japanese Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04587453). Stand des Eintrags: 26.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587453	A7 - Publikationstyp
6	LEO Pharma (2018): LP0162-1334 2017-005143-33 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Monotherapy in Adolescent Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03526861). Stand des Eintrags: 29.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526861	A1 - Population
7	LEO Pharma (2017): LP0162-1326 2016-004201-13 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03160885). Stand des Eintrags: 24.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03160885	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
8	LEO Pharma (2017): LP0162-1325 2016-004200-65 (EudraCT Number) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03131648). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03131648	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
9	LEO Pharma (2018): LP0162-1341 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effect of Tralokinumab on Vaccine Antibody Responses in Adults With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03562377). Stand des Eintrags: 05.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03562377	A2 - Intervention
10	MedImmune LLC (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02347176). Stand des Eintrags: 23.05.2018. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347176	A2 - Intervention
11	LEO Pharma (2018): LP0162-1342 2018-000534-35 (EudraCT Number) - An Open-label, Multi Centre Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Effects of Tralokinumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03556592). Stand des Eintrags: 26.10.2020.	A5 - Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03556592	
12	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A5 - Studientyp
EU Clinical Trials Register		
13	LEO Pharma A/S (2017): LP0162-1325 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2016-004200-65). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004200-65	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
14	MedImmune (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003725-17). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003725-17	A2 - Intervention
15	LEO Pharma A/S (2017): LP0162-1326 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2016-004201-13). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004201-13	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
16	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1339 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroid in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - EU-CTR (2017-002065-21). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002065-21	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
17	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1337 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials - EU-CTR (2018-000746-19). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19	A5 - Studientyp
18	LEO Pharma A/S (2019): LP0162-1334 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no.6) - EU-CTR (2017-005143-33). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005143-33	A1 - Population
19	LEO Pharma A/S (2018): LP0162-1346 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial investigating the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab administered in combination with topical corticosteroids to adult subjects with severe atopic dermatitis who	Eingeschlossen

#	Titel	Ausschlussgrund
	are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A - EU-CTR (2018-000747-76). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000747-76	
20	University Hospital Schleswig Holstein, Department of Dermatology and Allergy represented by Chairman (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab treatment of atopic dermatitis on skin barrier function (TraSki) - EU-CTR (2019-000598-22). [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000598-22	A5 - Studientyp
WHO ICTRP		
21	Kato Norito (2020): - A randomised, double blind, placebo controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with topical corticosteroids in Japanese subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200162). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200162	A7 - Publikationstyp
22	LEO Pharma (2020): LP0162-1343 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Japanese Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT04587453). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587453	A7 - Publikationstyp
23	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab Treatment of Atopic Dermatitis on Skin Barrier Function - WHO ICTRP (NCT04556461). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556461	A5 - Studientyp
24	University Hospital Schleswig Holstein, Department of Dermatology and Allergy represented by Chairman (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab treatment of atopic dermatitis on skin barrier function (TraSki) - TraSki - WHO ICTRP (2019-000598-22). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000598-22-DE	A5 - Studientyp
25	LEO Pharma (2018): LP0162-1346 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre, Phase 3 Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Administered in Combination With Topical Corticosteroids to Adult Subjects With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Have Contraindications to Oral Cyclosporine A - WHO ICTRP (NCT03761537). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761537	Eingeschlossen
26	LEO Pharma K.K. (2018): NCT03587805 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184153). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL:	A5 - Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184153	
27	LEO Pharma A/S, LEO Pharma K.K. (2018): NCT03526861 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184114). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184114	A1 - Population
28	LEO Pharma A/S (2018): 2018-000746-19-ES LP0162-1337 NCT03587805 - An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials - ECZTEND - WHO ICTRP (2018-000746-19). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000746-19-GB	A5 - Studientyp
29	LEO Pharma A/S (2018): 2017-005143-33-FR LP0162-1334 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tralokinumab monotherapy in adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no.6) - WHO ICTRP (2017-005143-33). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005143-33-NL	A1 - Population
30	LEO Pharma (2018): LP0162-1337 - An Open-label, Single-arm, Multi-centre, Long-term Extension Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Tralokinumab in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT03587805). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587805	A5 - Studientyp
31	LEO Pharma (2018): LP0162-1341 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effect of Tralokinumab on Vaccine Antibody Responses in Adults With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03562377). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562377	A2 - Intervention
32	LEO Pharma (2018): 2018-000534-35 LP0162-1342 - An Open-label, Multi Centre Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Effects of Tralokinumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03556592). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556592	A5 - Studientyp
33	LEO Pharma (2018): 2017-005143-33 LP0162-1334 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tralokinumab Monotherapy in Adolescent Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03526861). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526861	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
34	LEO Pharma (2017): 2017-002065-21 LP0162-1339 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Combination With Topical Corticosteroids in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03363854). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363854	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
35	LEO Pharma (2017): 2016-004201-13 LP0162-1326 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03160885). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160885	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
36	LEO Pharma (2017): 2016-004200-65 LP0162-1325 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP (NCT03131648). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131648	A6 - Vergleichende Behandlungsdauer
37	MedImmune (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (2014-003725-17). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003725-17-DE	A2 - Intervention
38	MedImmune LLC (2015): D2213C00001 - A Phase 2b, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adult Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02347176). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347176	A2 - Intervention

Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab

Zunächst wurden die im Abschnitt 4.3.1.1.1 des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [37] gelisteten Studien auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 dieses Dossiers gelisteten Kriterien zur einen möglichen indirekten Vergleich analysiert.

Studiennummer ggf. Akronym	Studientitel	Ausschlussgrund
In der Nutzenbewertung von Dupilumab [37], Abschnitt 4.3.1.1.1 gelistete Studien des pharmazeutischen Unternehmers.		
NCT01259323 R668-AD-0914	Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis	A6 - Behandlungsdauer
NCT01385657 R668-AD-1026	Safety and Tolerability of Dupilumab in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	A2 - Intervention

Studiennummer ggf. Akronym	Studientitel	Ausschlussgrund
NCT01859988 R668-AD-1021	Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	A6 - Behandlungsdauer
NCT01548404 R668-AD-1117	Study of Dupilumab in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	A2 - Intervention
NCT01639040 R668-AD-1121	Study to Assess the Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids (TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD)	A6 - Behandlungsdauer
NCT01979016 R668-AD-1307	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab for Treatment of Atopic Dermatitis (AD)	A2 - Intervention
NCT02210780 R668-AD-1314	Study of Dupilumab and Immune Responses in Adults With Atopic Dermatitis (AD)	A2 - Intervention
NCT02277743 R668-AD-1334 SOLO 1	A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	A3 - Komparator
NCT02277769 R668-AD-1416 SOLO 2	A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	A3 - Komparator
NCT02395133 R668-AD-1415 SOLO-CONTINUE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens Administered as Monotherapy for Maintaining Treatment Response in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	A3 - Komparator
NCT02260986 R668-AD-1224 CHRONOS	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	Eingeschlossen
NCT02755649 R668-AD-1424 CAFE	A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Ciclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - ClinicalTrials.gov	A6 - Behandlungsdauer

Anschließend wurde, wie in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben, eine ergänzende, systematische Literatursuche durchgeführt.

#	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03667014). Stand des Eintrags:	A7 - Publikationstyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	20.11.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	
2	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A1 - Population
3	Sanofi (2020): LPS15991 U1111-1244-1409 (Other Identifier: UTN) - Open Label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04447417). Stand des Eintrags: 05.02.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447417	A5 - Studientyp
4	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02647086). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A5 - Studientyp
5	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1434 2015-001396-40 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454	A1 - Population
6	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1415 2014-003384-38 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens Administered as Monotherapy for Maintaining Treatment Response in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02395133). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A3 - Komparator
7	Sanofi (2020): EFC16823 2020-002601-26 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Dupilumab Compared to Placebo in Japanese Patients With Atopic Dermatitis Aged 6 Months to <18 Years Whose Disease is Not Adequately Controlled With Existing Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT04678882). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04678882	A1 - Population
8	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03912259). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	A6 - Behandlungsdauer
9	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01859988). Stand des Eintrags:	A6 - Behandlungsdauer

#	Titel	Ausschlussgrund
	28.08.2017. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	
10	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R3500-AD-1798 2018-001543-30 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03736967). Stand des Eintrags: 22.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A3 - Komparator
11	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Cyclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT02755649). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	A6 - Behandlungsdauer
12	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	Eingeschlossen
13	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT02210780). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A2 - Intervention
14	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1225 2013-001449-15 (EudraCT Number) - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT01949311). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A5 - Studientyp
15	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 U19AI117673 (U.S. NIH Grant/Contract) UM2AI117870 (U.S. NIH Grant/Contract) NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Effect of Dupilumab (Anti-IL4R α) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	A3 - Komparator
16	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of REGN668 Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids to Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01639040). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A6 - Behandlungsdauer
17	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Subcutaneously-Administered REGN668 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01548404). Stand des Eintrags:	A2 - Intervention

#	Titel	Ausschlussgrund
	10.08.2018. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	
18	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	A2 - Intervention
19	Pfizer (2020): B7451050 2019-004013-13 (EudraCT Number) - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT04345367). Stand des Eintrags: 24.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04345367	A7 - Publikationstyp
20	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03293030). Stand des Eintrags: 22.05.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A4 - Endpunkte
21	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01979016). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	A2 - Intervention
22	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENTÂ® Treatment for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04287608). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287608	A5 - Studientyp
23	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A3 - Komparator
24	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENTÂ® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A5 - Studientyp
25	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 Months to <6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 12.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	A1 - Population
26	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	
27	Sanofi (2019): LPS15497 2018-004705-26 (EudraCT Number) U1111-1223-4147 (Other Identifier: UTN) - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT04033367). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04033367	A7 - Publikationstyp
28	Sanofi (2021): LPS16764 2020-001518-40 (EudraCT Number) U1111-1255-4378 (Other Identifier: UTN) - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Pediatric Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04718870). Stand des Eintrags: 05.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04718870	A1 - Population
29	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 21.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A5 - Studientyp
30	Sanofi (2021): LPS16763 2020-003542-36 (EudraCT Number) U1111-1251-5658 (Other Identifier: UTN) - A Multi-center, Exploratory Study to Assess Dupilumab Effect on Pruritus Neuro-mechanisms in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04823130). Stand des Eintrags: 14.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04823130	A5 - Studientyp
31	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoin - ClinicalTrials.gov (NCT04512339). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04512339	A1 - Population
32	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277769). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A3 - Komparator
33	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277743). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	A3 - Komparator
34	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01259323). Stand des Eintrags: 04.10.2012. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01259323	A6 - Behandlungsdauer
35	Sanofi (2019): EFC16459 2019-003774-41 (EudraCT Number) U1111-1241-8153 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT04183335). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335	
36	Sanofi (2019): EFC16460 2019-003801-90 U1111-1241-8174 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT04202679). Stand des Eintrags: 21.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679	A1 - Population
37	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A5 - Studientyp
38	Technische Universität München (2020): SGZ-2018-12012 - An Investigator-initiated, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Dupilumab to Demonstrate Efficacy in Subjects With Nummular Eczema - ClinicalTrials.gov (NCT04600362). Stand des Eintrags: 22.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04600362	A1 - Population
39	University Hospital, Toulouse (2018): RC31/18/0269 2018-002830-19 (EudraCT Number) - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT03861455). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A1 - Population
40	Eric Simpson (2020): STUDY00021061 - Effects of Interleukin (IL)-4/IL-13 Blockade on the Structure and Function of Cutaneous Sensory Nerves: An Open-label, Single-arm Longitudinal Study With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04520308). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04520308	A5 - Studientyp
41	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03050151). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A3 - Komparator
42	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1924 2019-003088-22 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04417894). Stand des Eintrags: 20.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04417894	A1 - Population
43	Jonathan A. Bernstein, MD (2020): R668-AD-1830 - The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04358224). Stand des Eintrags: 09.07.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04358224	A7 - Publikationstyp

#	Titel	Ausschlussgrund
44	UMC Utrecht (2020): 18/537 - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04276623). Stand des Eintrags: 06.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04276623	A7 - Publikationstyp
45	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A7 - Publikationstyp
46	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1526 2015-004458-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients ≥12 to <18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03054428). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054428	A1 - Population
47	Erasmus Medical Center (2021): MEC-2019-0568 2019-003247-30 (EudraCT Number) - Use of the NMF Biomarker as Predictive Diagnostic for Effective Use of Cyclosporine and Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04878770). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04878770	A1 - Population
48	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A7 - Publikationstyp
49	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - ClinicalTrials.gov (NCT03936335). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A5 - Studientyp
50	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A3 - Komparator
51	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - ClinicalTrials.gov (NCT04173442). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04173442	A5 - Studientyp
52	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT03359356). Stand des Eintrags: 07.01.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
53	Tufts Medical Center (2020): 13305 - Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04306965). Stand des Eintrags: 26.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04306965	A5 - Studientyp
54	Janssen Research & Development, LLC (2021): CR108932 2020-002587-31 (EudraCT Number) 77474462ADM2001 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04791319). Stand des Eintrags: 12.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04791319	A7 - Publikationstyp
55	UMC Utrecht (2020): 19-197 - Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04462055). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462055	A5 - Studientyp
56	National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation (2021): 04532781 - Evaluation of the Effectiveness and Safety of Immunosuppressive and Biological Therapy of Atopic Dermatitis in Childhood - ClinicalTrials.gov (NCT04895423). Stand des Eintrags: 20.05.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895423	A1 - Population
57	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04066998). Stand des Eintrags: 18.11.2019. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04066998	A5 - Studientyp
58	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-Dupilumab - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT04776694). Stand des Eintrags: 20.04.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04776694	A7 - Publikationstyp
59	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A5 - Studientyp
60	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Prospective, Observational Data Collection Regarding the Use of New Systemic Treatment Options in Patients With Atopic Diseases in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 16.03.2020. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A5 - Studientyp
EU Clinical Trials Register		
61	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - EU-CTR (2012-003651-11). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A6 - Behandlungsdauer

#	Titel	Ausschlussgrund
62	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003263-37). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A1 - Population
63	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - EU-CTR (2012-000946-37). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A6 - Behandlungsdauer
64	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2018-002264-57). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A3 - Komparator
65	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1415 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPILUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. - EU-CTR (2014-003384-38). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3 - Komparator
66	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-AD-1526 - Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2015-004458-16). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	A1 - Population
67	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to <18 years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A1 - Population
68	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2020): M19-850 - A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study - EU-CTR (2019-001227-12). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A3 - Komparator
69	Janssen-Cilag International NV (2020): 77474462ADM2001 - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2020-002587-31). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002587-31	A7 - Publikationstyp

#	Titel	Ausschlussgrund
70	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1224 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2013-003254-24). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	Eingeschlossen
71	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16764 - Open-label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis - EU-CTR (2020-001518-40). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001518-40	A5 - Studientyp
72	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - EU-CTR (2015-002653-35). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	A6 - Behandlungsdauer
73	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2014-001198-15). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A3 - Komparator
74	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): R668-AD-1117 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis - EU-CTR (2011-003836-29). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A2 - Intervention
75	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2019): R3500-AD-1798 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-001543-30). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A2 - Intervention
76	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2014-002619-40). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A3 - Komparator
77	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1225 - AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB	A5 - Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	CLINICAL TRIALS - EU-CTR (2013-001449-15). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	
78	Sanofi-aventis Recherche & Developpement (2020): EFC16460 - A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - EU-CTR (2019-003801-90). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90	A1 - Population
79	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1539 - A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-000955-28). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1 - Population
80	Sanofi-aventis Recherche & Developpement (2021): EFC16459 - A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - EU-CTR (2019-003774-41). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41	A1 - Population
81	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - EU-CTR (2019-003088-22). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003088-22	A1 - Population
82	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study - EU-CTR (2019-001561-32). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001561-32	A1 - Population
83	Sanofi Aventis Groupe (2020): LPS15497 - A randomized double blind placebo controlled study evaluating the effect of dupilumab on sleep in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis - EU-CTR (2018-004705-26). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004705-26	A3 - Komparator
84	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - EU-CTR (2018-002830-19). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1 - Population
85	Technische Universität München, Fakultät für Medizin (2020): SGZ-2018-12012 - An investigator-initiated, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study of Dupilumab to demonstrate efficacy in subjects with nummular eczema - EU-CTR (2019-003162-41). [Zugriff: 26.05.2021].	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003162-41	
86	Pfizer Inc. (2020): B7451050 - ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2019-004013-13). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13	A3 - Komparator
87	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DERMATITIS PATIENTS - EU-CTR (2018-003642-17). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A4 - Endpunkte
88	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, ≥6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1 - Population
89	Pfizer Inc. (2019): B7451029 - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-002573-21). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	A3 - Komparator
90	ARCI (trade name LYON RECHERCHE CLINIQUE : LyREC) (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - EU-CTR (2018-004073-27). [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A4 - Endpunkte
WHO ICTRP		
91	Sanofi (2021): 2020-001518-40 LPS16764 U1111-1255-4378 - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Pediatric Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04718870). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718870	A1 - Population
92	Sanofi (2020): 2020-002601-26 EFC16823 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Dupilumab Compared to Placebo in Japanese Patients With Atopic Dermatitis Aged 6 Months to - WHO ICTRP (NCT04678882). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678882	A1 - Population
93	Medizinische Universität Graz, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie (2020): 2018-003642-17 31-030 ex 18/19 - and	A5 - Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	pharmacodynamics of Dupilumab in dermal interstitial fluid od atopic dermatitis - WHO ICTRP (DRKS00023872). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023872	
94	Technische Universität München (2020): SGZ-2018-12012 - An Investigator-initiated, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Dupilumab to Demonstrate Efficacy in Subjects With Nummular Eczema - WHO ICTRP (NCT04600362). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600362	A1 - Population
95	Huashan Hospital, Fudan University (8-24): - Clinical and molecular phenotypes of atopic dermatitis in Chinese Han population and precisional therapy - WHO ICTRP (ChiCTR2000036523). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036523	A3 - Komparator
96	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16764 - Open-label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis - PELISTAD - WHO ICTRP (2020-001518-40). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001518-40-GB	A5 - Studientyp
97	Eric Simpson (2020): STUDY00021061 - Effects of Interleukin (IL)-4/IL-13 Blockade on the Structure and Function of Cutaneous Sensory Nerves: An Open-label, Single-arm Longitudinal Study With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04520308). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04520308	A5 - Studientyp
98	Sanofi (2020): LPS15991 U1111-1244-1409 - Open Label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04447417). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447417	A5 - Studientyp
99	UMC Utrecht (2020): 19-197 - Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04462055). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462055	A5 - Studientyp
100	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoin - WHO ICTRP (NCT04512339). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512339	A1 - Population
101	Murota Hiroyuki (2020): - Efficacy of Duplimab in axon-reflex-mediated sweating disorder in atopic dermatitis: An open-label, interventional clinical study - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1071200016). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1071200016	A5 - Studientyp
102	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003088-22 R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04417894). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417894	
103	COSMETIQUE ACTIVE INTERNATIONAL (2020): 2019-734-f-S U1111-1251-9030 - EVALUATION OF PRURITUS BY COMPARING TWO GROUPS OF VOLUNTEERS WITH ATOPIC DERMATITIS UNDERGOING DUPILUMAB OR CYCLOSPORIN A TREATMENT, ONE GROUP USING LIPIKAR ROUTINE (BAUME AP+ M PLUS SYNDET AP+) AND THE OTHER USING USUAL ROUTINE (EMOLLIENT PLUS CLEANSER) - LRP18028 - WHO ICTRP (DRKS00021650). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021650	A3 - Komparator
104	Jonathan A. Bernstein, MD (2020): R668-AD-1830 - The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04358224). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358224	A7 - Publikationstyp
105	Pfizer (2020): 2019-004013-13 B7451050 - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT04345367). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345367	A7 - Publikationstyp
106	Tufts Medical Center (2020): 13305 - Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04306965). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306965	A5 - Studientyp
107	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENT® Treatment for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04287608). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287608	A5 - Studientyp
108	UMC Utrecht (2020): 18/537 - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04276623). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276623	A7 - Publikationstyp
109	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study - WHO ICTRP (2019-001561-32). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001561-32-NL	A1 - Population
110	Sanofi (2019): 2019-003801-90 EFC16460 U1111-1241-8174 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	(NCT04202679). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679	
111	AbbVie (2019): 2019-001227-12 M19-850 - A Phase 3b, Open-Label Treatment Extension Study of Upadacitinib For the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Completed Treatment in Study M16-046 - WHO ICTRP (NCT04195698). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195698	A5 - Studientyp
112	Sanofi (2019): 2019-003774-41 EFC16459 U1111-1241-8153 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP (NCT04183335). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335	A1 - Population
113	Keio University (2019): - Observation of changes in ocular findings before and after the use of the IL-4 and 13 antibody preparation dupilumab - dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038675). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038675	A5 - Studientyp
114	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - WHO ICTRP (NCT04173442). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173442	A5 - Studientyp
115	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M19-850 - A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study - Heads UP - WHO ICTRP (2019-001227-12). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU	A3 - Komparator
116	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04066998). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066998	A5 - Studientyp
117	Kyushu University Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (2019): - Exploration of biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab - B-PAD study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000037307). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037307	A4 - Endpunkte
118	Sanofi (2019): 2018-004705-26 LPS15497 U1111-1223-4147 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT04033367). Stand des Eintrags:	A7 - Publikationstyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04033367	
119	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A5 - Studientyp
120	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983460	A7 - Publikationstyp
121	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - WHO ICTRP (NCT03936335). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936335	A5 - Studientyp
122	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A7 - Publikationstyp
123	ARCI (trade name LYON RECHERCHE CLINIQUE : LyREC) (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - DupiTrem - WHO ICTRP (2018-004073-27). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004073-27-FR	A4 - Endpunkte
124	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - Heads UP - WHO ICTRP (2018-002264-57). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE	A3 - Komparator
125	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03912259). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03912259	A6 - Behandlungsdauer
126	University Hospital, Toulouse (2018): 2018-002830-19 RC31/18/0269 - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - WHO ICTRP (NCT03861455). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861455	A1 - Population
127	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - DUPECZEMAIN - WHO ICTRP	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
	(2018-002830-19). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	
128	AbbVie (2018): 2018-002264-57 M16-046 - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03738397). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A3 - Komparator
129	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736967	A3 - Komparator
130	Pfizer (2018): 2018-002573-21 B7451029 COMPARE - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470	A3 - Komparator
131	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DERMATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (2018-003642-17). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	A4 - Endpunkte
132	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - WHO ICTRP (NCT03667014). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	A7 - Publikationstyp
133	Sanofi K.K. (2018): - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A7 - Publikationstyp
134	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 U19AI117673 UM2AI117870 - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - WHO ICTRP (NCT03389893). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389893	A3 - Komparator
135	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 01.03.2021.	A5 - Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	
136	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A1 - Population
137	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	A1 - Population
138	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411837	A5 - Studientyp
139	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 2016-004997-16-CZ R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients ≥6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-DE	A1 - Population
140	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP (NCT03358693). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693	A5 - Studientyp
141	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients ≥6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A1 - Population
142	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03293030). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	A4 - Endpunkte
143	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2015-004458-16 R668-AD-1526 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients ≥12 to - WHO ICTRP (NCT03054428). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428	A1 - Population
144	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03050151). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	A3 - Komparator

#	Titel	Ausschlussgrund
145	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-000955-28 R668-AD-1539 - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 Months to - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	A1 - Population
146	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Cyclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - WHO ICTRP (NCT02755649). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649	A6 - Behandlungsdauer
147	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02647086). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	A5 - Studientyp
148	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - WHO ICTRP (2015-002653-35). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	A6 - Behandlungsdauer
149	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): 107969 NCT02612454 R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥6 months to - WHO ICTRP (2015-001396-40). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	A1 - Population
150	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to - WHO ICTRP (NCT02407756). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	A1 - Population
151	Regeneron Pharmaceuticals (2015): 2014-003384-38 R668-AD-1415 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens Administered as Monotherapy for Maintaining Treatment Response in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02395133). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395133	A3 - Komparator
152	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to - WHO ICTRP (2014-003263-37). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	A1 - Population

#	Titel	Ausschlussgrund
153	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1415 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPILUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. - Liberty AD Solo - Continue - WHO ICTRP (2014-003384-38). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	A3 - Komparator
154	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (2014-002619-40). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	A3 - Komparator
155	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (2014-001198-15). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	A3 - Komparator
156	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	A3 - Komparator
157	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277769). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	A3 - Komparator
158	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02260986). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986	Eingeschlossen
159	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT02210780). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	A2 - Intervention
160	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 2013-003254-24-DE R668-AD-1224 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED	Eingeschlossen

#	Titel	Ausschlussgrund
	STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (2013-003254-24). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ	
161	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01979016). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	A2 - Intervention
162	Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-001449-15 R668-AD-1225 - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT01949311). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	A5 - Studientyp
163	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01859988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	A6 - Behandlungsdauer
164	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 107969 2012-003651-11-HU R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (2012-003651-11). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A6 - Behandlungsdauer
165	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of REGN668 Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids to Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01639040). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	A6 - Behandlungsdauer
166	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (2012-000946-37). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	A6 - Behandlungsdauer
167	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Subcutaneously-Administered REGN668 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01548404). Stand des Eintrags: 01.02.2015.	A2 - Intervention

#	Titel	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	
168	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 2011-003836-29-HU R668-AD-1117 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (2011-003836-29). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	A2 - Intervention
169	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01385657). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	A2 - Intervention
170	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01259323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A6 - Behandlungsdauer
171	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): 2019-003801-90-FR EFC16460 - A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - LIBERTY-PN PRIME2 - WHO ICTRP (2019-003801-90). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003801-90-PT	A1 - Population
172	Sanofi (2019): 2019-003801-90 EFC16460 U1111-1241-8174 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP (NCT04202679). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679	A1 - Population
173	Sanofi (2019): 2019-003774-41 EFC16459 U1111-1241-8153 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP (NCT04183335). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335	A1 - Population

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 4-117 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 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, bei gleichzeitiger Begleittherapie mit topischen Glukokortikoiden, bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 2:1 Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 3, 29. August 2018: • Möglichkeit für geeignete Patienten zum Wechsel in die Langzeitbeobachtungsstudie [LP0162-1337, ECZTEND], ohne die Follow-Up Phase der hier beschriebenen Studie [LP0162-1339, ECZTRA 3] abzuschließen. Grundlage für diese Anpassung war die Entwicklung eines neuen Assays zur Detektion von <i>Anti-Drug-Antibodies</i> (ADA) gegen Tralokinumab mit erhöhter Sensitivität. Dadurch konnte der Nachweis von ADA bereits zu Woche 32 (anstatt nach Woche 46 zum Ende der Follow-Up Phase) erfolgen. Die Follow-Up Phase für diese Patienten wurde am Ende der ECZTEND Studie durchgeführt. • Weitere relevante Änderungen siehe Item 6b Amendment 2, 10. April 2018: • Modifikation des Safety-Monitoring-Prozesses nach Gabe der Studienmedikation zu Woche 0, 2, 4, 16, 18 und 20. Basierend auf Sicherheitsdaten von drei abgeschlossenen und zwei laufenden Tralokinumab-Studien und mit Zustimmung des LEO Safety-Review-Board wurde die Nachbeobachtungszeit nach Gabe der Studienmedikation von 2 h auf 30 min verringert. • Es wurde verdeutlicht, welche topischen Medikationen, die nicht den bereitgestellten TCS bzw. niedriger potenten TCS und TCI entsprachen, während der Studie nicht benutzt werden durften. Amendment 1, 1. Dezember 2017: • Nicht-substanzielle Ergänzung mit operationellen Anpassungen in Bezug zur Ausgabe der Begleittherapie (TCS) an die Patienten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Unterschriebene, schriftliche Einverständniserklärung und ggf. weitere, den lokalen Vorgaben entsprechende, Ermächtigungen des Patienten vor Durchführung jeglicher protokollbezogenen Handlungen, inklusive der Screening-Untersuchungen 2. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre 3. Diagnose der atopischen Dermatitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) [9] 4. Krankheitsgeschichte ≥ 1 Jahr 5. Dokumentierte, kürzliche (≤ 1 Jahr) unzureichende klinische Antwort auf topische Therapie nach einem der folgenden Kriterien: • Nicht-Erreichen bzw. Nicht-Aufrechterhalten der Remission oder niedriger Krankheitsaktivität (IGA 0 = normal bis IGA 2 = leicht) trotz täglicher Behandlung mit mittel- oder stark-wirksamen TCS (nach Bedarf $\pm$ TCI) für mindestens 28 Tage oder die der Fachinformation entsprechenden maximalen Behandlungsdauer, z. B. 14 Tage für sehr stark wirksame TCS, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist • Patienten mit dokumentierter systemischer Behandlung der AD im vergangenen Jahr werden als inadäquate Responder betrachtet und kommen, nach entsprechender Washout-Phase, für die Behandlung mit Tralokinumab in Frage 6. Mehr als 10 % von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (BSA ≥ 10 %) nach SCORAD Komponente A bei Baseline-Visite 7. EASI Punktwert ≥ 12 zum Zeitpunkt des Screenings und ≥ 16 bei Baseline-Visite 8. IGA Punktwert ≥ 3 zu Screening- und Baseline-Visite 9. Durchschnittswert ≥ 4 Punkte auf der NRS für Juckreiz (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>) in der Woche vor Baseline-Visite • Der Wert des schlimmsten Juckreizes bei Baseline wurde aus den täglichen Auswertungen des schlimmsten Juckreizes der sieben Tage direkt vor Randomisierung (Tag -6 – 0) errechnet. Dabei wurden Angaben für mindestens vier der sieben Werte für den schlimmsten täglichen Juckreiz benötigt. Bei Patienten, welche diese Bedingung nicht erfüllten, wurde die Randomisierung bis zum Vorliegen der Werte verschoben, wobei die maximale Dauer des Screenings von sechs Wochen nicht überschritten wurde 10. Anwendung einer stabilen Dosis Emollentien zweimal täglich (öfter, falls benötigt), beginnend mindestens 14 Tage vor Randomisierung 11. Gebärfähige Frauen müssen während der Studie und mindestens für 16 Wochen (fünf Halbwertszeiten) nach der letzten Gabe der Studienmedikation eine angemessene Methode zur Verhütung verwenden. Dies ist durch den Prüfarzt zu bestätigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Eine angemessene Methode zur Verhütung ist durch eine niedrige Schwangerschaftsrate (unter 1 % pro Jahr) definiert und beinhaltet hormonelle Verhütungsmethoden, intrauterine Methoden oder doppelte Barrieremethoden, einen männlichen Partner mit dokumentierter Vasektomie (bei Monogamie) oder sexuelle Abstinenz (sofern dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten entspricht). Die Verhütung muss mindestens einen Monat vor dem Schwangerschaftstest bei Baseline-Visite begonnen werden. Gebärfähigkeit ist nicht mehr gegeben, wenn die Patientin bereits seit ≥ 12 Monaten menopausal (ohne alternative medizinische Begründung) oder chirurgisch steril ist Ausschlusskriterien: - Patienten, bei denen die Gabe von TCS aus medizinischen Gründen, z. B. auf Grund von Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken (einschließlich Intoleranz der Behandlung, hypersensitiven Reaktionen, signifikanter Atrophie der Haut, systemischen Effekten, o.ä.) nach Maßgabe des Prüfarztes nicht angezeigt ist - Patienten, die gleichzeitig bereits an einer anderen klinischen Studie teilnehmen und dort Studienmedikation erhalten - Patienten mit früherer Randomisierung in einer klinischen Studie zu Tralokinumab - Patienten mit aktiven dermatologischen Gegebenheiten, welche die AD Diagnose stören oder mit der Bewertung einer Behandlung interferieren können – z. B. Krätze, Hauttumore oder Schuppenflechte - Patienten mit bekannter aktiver allergischer oder reizender Kontaktdermatitis, welche vermutlich mit der Bewertung zur Schwere der atopischen Dermatitis interferieren würde. - Patienten, die 6 Wochen vor Randomisierung Sonnenbänke oder Phototherapie (NBUVB, UVB, UVA1, PUVA) genutzt haben - Behandlung mit den folgenden Medikamenten vier Wochen vor Randomisierung - Systemische, immunsuppressive oder immunmodulatorische Präparate wie z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Januskinase-Inhibitoren - Systemische Glukokortikoide (ausgenommen topische, inhalative oder intranasale Verabreichung) - Drei oder mehr Chlorbäder in einer der vier Wochen - Behandlung mit den folgenden Wirkstoffen in den zwei Wochen vor Randomisierung - TCS - TCI - Topische PDE-4 Inhibitoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Verabreichung eines Lebensimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung und während der Studie, inklusive Follow-Up Phase - Die Impfung mit inaktivierten/nicht-lebenden Vakzinen (z. B. inaktivierter Grippeimpfstoff) ist erlaubt, sofern diese nicht fünf Tage vor oder nach einem Kontrollbesuch verabreicht werden 10. Verabreichung einer am Markt verfügbaren biologischen Therapie (z. B. Immunglobulin, anti-IgE) inklusive Dupilumab oder andere, in der Erprobung befindliche, biologische Wirkstoffe: - Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von sechs Monaten vor Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist - Andere Biologika innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nachdem welcher Zeitraum länger ist 11. Verabreichung eines in der Erprobung befindlichen nicht-Biologika-Wirkstoffes innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung 12. Erhalt von Blutprodukten innerhalb von vier Wochen vor Screening-Visite 13. Größere Operationen innerhalb von acht Wochen vor Screening-Visite sowie geplante stationäre Operationen oder Krankenhausaufenthalte während der Studiendauer 14. Bekannte oder vermutete Allergien und Reaktion auf einem der in der Studienmedikation enthaltenen Bestandteile 15. Aktive Hautinfektion innerhalb einer Woche vor Randomisierung 16. Klinisch signifikante Infektion innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung die, nach Meinung des Prüfarztes oder Sponsors, die Sicherheit des Patienten innerhalb der Studie in Frage stellen oder mit der Auswertung der Studienmedikation interferieren oder die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann. Als klinisch signifikante Infektionen definiert wurden: - Systemische Infektionen - Schwerwiegende Infektionen der Haut, welche die parenterale (i.v. oder i.m.) Gabe von Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten 17. Helminthen-Infektion innerhalb von sechs Wochen vor Unterschrift der Einverständniserklärung, die nicht oder ohne Ansprechen mit <i>Standard-of-Care</i>-Therapie behandelt wurde 18. Patienten mit Überempfindlichkeiten gegenüber jeglicher Biologika-Therapie in der Vorgeschichte 19. Patienten mit Immunkomplexerkrankungen in der Vorgeschichte 20. Patienten mit Krebserkrankungen in der Vorgeschichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Studienteilnahme von Patienten mit Basalzellkarzinom, lokalem Plattenepithelkarzinom oder Gebärmutterhalskrebs ist möglich, sofern Remission erreicht und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde - Die Studienteilnahme von Patienten mit anderen malignen Erkrankungen ist möglich, sofern Remission erreicht und die kurative Therapie mindestens fünf Jahre vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde 21. Patienten mit einer zu behandelnden Tuberkuloseerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite. Die Einordnung erfolgt auf Basis der lokalen Leitlinien und <i>Standard-of-Care</i>-Therapien 22. Patienten mit einer Vorgeschichte von primären Immundefizienz-Erkrankungen, inklusive eines positiven HIV-Tests zur Screening-Visite, oder unter antiretroviraler Therapie nach Aussage des Patienten oder medizinischer Dokumentation 23. Patienten mit einer Vorgeschichte von chronischem Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite oder anderen, nach Meinung des Prüfarztes mit negativer Compliance assoziierten, Gegebenheiten 24. Patienten mit einer Vorgeschichte zu versuchtem Selbstmord oder signifikantem Selbstmordrisiko nach Meinung des Prüfarztes oder definiert durch die Antwort „Ja“ bei den Fragen Nummer 4 oder 5 zu Suizidgedanken bzw. Antwort „Ja“ zu suizidalem Verhalten im C-SSRS 25. Jede Störung inklusive, aber nicht limitiert auf: kardiovaskulär, gastrointestinal, hepatisch, renal, neurologisch, muskuloskelettal, infektiös, endokrin, metabolisch, hämatologisch, immunologisch, psychiatrisch oder schwere körperliche Beeinträchtigung, die nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil ist und daher: - Die Sicherheit des Patienten in der Studie gefährden kann - Die Ergebnisse oder deren Interpretation der Studie beeinflussen kann - Die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann 26. Klinisch signifikante Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung, Vitalparameter, EKG, Hämatologie, klinischen Chemie oder Urinanalyse während der Screening-Periode, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes auf Grund der Studienteilnahme einem Risiko aussetzen, die Ergebnisse der Studie beeinflussen oder die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann 27. Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) Werte ≥ 2-mal oberer Normalwert zum Zeitpunkt der Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		28. Positive Ergebnisse der Serologie für HBsAg, HBsAb, HBcAb oder anti-HCV zum Zeitpunkt der Screening-Visite. Patienten mit positiven HBsAb können bei Vorlage einer Hepatitis B Impfung und negativer Serologie für HBsAg und HBcAb randomisiert werden. 29. Patienten, die nicht bereit sind vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 16 Wochen (fünf Halbwertszeiten) nach letztmaliger Gabe der Studienmedikation auf Blut- und/oder Plasmaspenden zu verzichten. 30. Gesetzlich eingewiesene Patienten 31. Schwangere oder stillende Frauen 32. Mitarbeiter der Prüfstelle oder Personen, die direkt an der Planung oder Durchführung der Studie beteiligt sind sowie deren unmittelbare Familienmitglieder
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit 66 Studienzentren in acht Ländern (Europa + USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening-Phase (Wochen -6 bis 0): Ab spätestens Tag -14 vor Randomisierung verwenden alle Patienten mindestens 2-mal täglich Emollentien. Die Screening-Phase enthält eine vierwöchige (systemische Therapien) bzw. zweiwöchige (topische Therapien) Auswaschphase. Initiale Behandlungsphase (Woche 0 - 16): Tralokinumab Q2W: - Anfangsdosis von 600 mg Tralokinumab subkutan, danach Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion Placebo: - Anfangsdosis subkutan zur Aufrechterhaltung der Verblindung, danach Verabreichung von Placebo Q2W als subkutane Injektion Hintergrund- und Begleittherapie in beiden Studienarmen: 2-mal tägliche Verwendung von Emollentien. Bei Benutzung von TCS sollen an diesen Stellen zeitgleich keine Emollentien verwendet werden. - Ab Tag 1 (Baseline) bis Woche 32 (Ende der fortgesetzten Behandlungsphase) tragen Patienten in beiden Behandlungsarmen die bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III, US: Klasse 4) auf Bereiche mit aktiven Läsionen auf - Niedriger potente TCS oder TCI können für Körperbereiche verschrieben werden, für welche die Anwendung der bereitgestellten TCS nicht ratsam ist, oder für welche die dauerhafte Verwendung von TCS als nicht sicher angesehen wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die topische Therapie wird ausgesetzt, sobald eine Kontrolle der Läsionen erreicht ist. Die Dosisreduktion erfolgt dabei graduell Fortgesetzte Behandlungsphase (Woche 16 - 32): Basierend auf der vorherigen Zuteilung des Behandlungsarms und dem klinischen Ansprechen des Patienten (definiert als IGA 0/1 und/oder EASI75) zu Woche 16 erfolgt folgende Neuaufteilung: Patienten im Tralokinumab-Q2W-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 werden 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme aufgeteilt: - Tralokinumab Q2W - Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion - Tralokinumab Q4W - Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q4W als subkutane Injektion. - Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert. Patienten im Tralokinumab-Q2W-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>ohne</u> vollständiges klinisches Ansprechen zu Woche 16 werden in der fortgesetzten Behandlungsphase weiterhin mit Tralokinumab behandelt: - Tralokinumab Q2W - Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion. Patienten im Placebo-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 werden in der fortgesetzten Behandlungsphase weiterhin mit Placebo behandelt: - Placebo Q2W - Verabreichung von Placebo Q2W als subkutane Injektion Patienten im Placebo-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>ohne</u> vollständiges klinisches Ansprechen zu Woche 16 werden in der fortgesetzten Behandlungsphase mit Tralokinumab behandelt: - Tralokinumab Q2W - Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion Rescue-Therapie: Als Rescue-Therapie stehen stärker potente TCS (Klassifikation: Europa: Klasse > III, US: Klasse <4) sowie systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und immunsuppressive Wirkstoffe wie Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Verfügung. Wenn möglich sollen Prüfarzte zunächst topische Therapien ausschöpfen, bevor systemische Wirkstoffe angewendet werden. - Bei Verwendung von topischen Rescue-Therapien wird die Gabe von Tralokinumab fortgesetzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wird die Gabe von Tralokinumab ausgesetzt, kann jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes und medizinischem Experten des Sponsors nach bis zu fünf Halbwertszeiten Wartezeit nach letztmaliger Rescue-Therapie Dosis wieder aufgenommen werden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA von 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte - Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline Weitere sekundäre Endpunkte - Häufigkeit von UE/SUE nach PT - Häufigkeit von ADA - Menge der verwendeten TCS bis Woche 16 - Anzahl symptomatischer Schübe bis Woche 16 - Anzahl der Tage ohne Verwendung von topischen Therapien - Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI50 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16 - Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD50 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 zu Woche 16 - Veränderung des schlimmsten Juckreizes im wöchentlichen Durchschnitt im Vergleich zu Baseline - Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline Erhaltungsendpunkte: - Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA von 0 oder 1 zu Woche 32

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 32 Sonstige Endpunkte: - IGA 0/1 im Zeitverlauf bis Woche 14 - EASI75 im Zeitverlauf bis Woche 14 - Veränderung des SCORAD im Zeitverlauf bis Woche 14 - Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Zeitverlauf bis Woche 14 (wöchentlicher Durchschnitt) - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Zeitverlauf bis Woche 14 (wöchentlicher Durchschnitt) - Veränderung des DLQI im Zeitverlauf bis Woche 14 - Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 2 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte in Woche 2 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) - Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline - Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline - Veränderung der HADS im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit Verbesserung auf einen Wert < 8 Punkte in beiden HADS-Subskalen in Woche 16 - Veränderung des PGI-B bis Woche 16 (schlechtester Wert) - Veränderung des PGI-S bis Woche 16 (schlechtester Wert)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen im SAP: Die folgenden Anpassungen am SAP für unterstützende Analysen wurden vorgenommen, um dem FDA <i>Advice letter</i> vom 21. Sept 2018 Rechnung zu tragen. Einschluss einer Tipping-Point Analyse als Sensitivitätsanalyse 3 für den primären Estimand (<i>composite</i>) der primären Endpunkte (IGA 0/1 und EASI75) sowie des sekundären Endpunkts „Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der Worst-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Daily-Pruritus-NRS</i> ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt - Aufnahme eines neuen tertiären Estimanden (<i>composite</i>) für die sekundären, konfirmatorischen, kontinuierlichen Endpunkte: - Veränderungen des SCORAD von Baseline zu Woche 16 - Veränderungen des DLQI von Baseline zu Woche 16 - Die Analyse erfolgt mittels Non-Responder Imputation für Patienten, die Rescue-Medikation verwendet haben. Zusätzlich wird eine Tipping-Point Sensitivitätsanalyse durchgeführt Zur Sicherung der Widerspruchsfreiheit wurden weitere unterstützende Analysen in die SAP aufgenommen: - Die soeben beschriebenen Analyse und Tipping-Point Sensitivitätsanalyse wurde als neuer, tertiärer Estimand (<i>composite</i>) für die zusätzlichen sekundären Endpunkte aufgenommen: - Veränderungen des EASI-Wertes von Baseline zu Woche 16 - Veränderung des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt Zudem wurde die US-Testhierarchie angepasst, um dem FDA <i>Advice letter</i> vom 29. März 2019 Rechnung zu tragen. Die im Protokoll ursprünglich spezifizierte Testhierarchie wird für Nicht-US-Auswertungen beibehalten. - US: der sekundäre Endpunkt Pruritus zu Woche 16 wird nach den beiden primären Endpunkten (IGA 0/1 und EASI75 zu Woche 16) getestet. Im Anschluss erfolgt der Test für SCORAD und DLQI zu Woche 16, der mittels <i>multiplicity adjustment</i> nach Holm kontrolliert wird. - Nicht-US: die sekundären Endpunkte Pruritus, SCORAD und DLQI zu Woche 16 werden nach den beiden primären Endpunkten (IGA 0/1 und EASI75 zu Woche 16) getestet und mittels <i>multiplicity adjustment</i> nach Holm kontrolliert Amendment 3, 29. August 2018: - Klarstellung wie UE für Patienten erfasst werden, die an der ECZTEND Studie teilnehmen und bei denen sich Kontrollbesuche der beiden Studien überschneiden. Alle UE mit Entstehung vor dem finalen Kontrollbesuch der vorliegenden Studie [LP0162-1339, ECZTRA 3] werden auch in dieser berichtet. Anhaltende AE werden als medizinische Historie des Patienten in ECZTEND vermerkt. - Hinzufügen von 2 weiteren Endpunkten (Kategorie „other“) um die Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo (jeweils in Kombination mit TCS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in Bezug auf folgende PROs besser auswerten zu können: ○ Reduktion des POEM ≥ 4 Punkte des Baseline-Wertes zu Woche 16 für Patienten mit Baseline-Wert ≥ 4 ○ Reduktion der HADS Angst- und Depressions-Subskalen-Werte ≥ 8 zu Woche 16 für Patienten mit Baseline-Wert ≥ 8
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Ausgehend von einer Randomisierung von 369 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Tralokinumab/Placebo-Arm der Studie wurde eine Power von 90 % zur Detektion eines Unterschiedes der beiden Arme bei Ansprechraten von 30 % (Tralokinumab + TCS) und 15 % (Placebo + TCS) für den primären Endpunkt IGA 0/1 zu Woche 16 errechnet. • Für die hierarchisch nachgelagerte Analyse des zweiten primären Endpunkts EASI75 zu Woche 16 wird eine nominelle Power >99,9 % bei Ansprechraten von 40 % (Tralokinumab + TCS) bzw. 15 % (Placebo + TCS) erwartet. • Für den Nachweis von signifikanten Vorteilen von Tralokinumab + TCS im Vergleich mit Placebo + TCS in beiden Endpunkten ergibt sich, selbst bei Annahme keiner Korrelation der Endpunkte, eine kombinierte Power von 90 %. • Für alle Auswertungen wird ein 2-seitiges 5 % Signifikanzniveau verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Interactive Web Response System</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Initiale Behandlungsphase (Woche 0 - 16): Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Tralokinumab + TCS / Placebo + TCS) und wurde zudem nach Region [Europa/Nordamerika] sowie Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] stratifiziert. Fortgesetzte Behandlungsphase (Woche 16 - 32): Für die weitere Behandlung wurden Patienten <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 (IGA 0/1 und/oder EASI75) des Tralokinumab + TCS-Arms in einem Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsarme re-randomisiert: • Tralokinumab Q2W

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Weiterführung der bisherigen Verabreichung von Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion • Tralokinumab Q4W ○ Verabreichung von Tralokinumab Q4W als subkutane Injektion ○ Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert Die Stratifizierung der Re-Randomisierung mittels IWRS erfolgte nach Region [Europa/Nordamerika) und klinischem Ansprechen [IGA 0/1 oder IGA >1] zu Woche 16.
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	Zuteilung einer Patientennummer nach der Einwilligungserklärung und Randomisierung per zentralem <i>Interactive Web Response System</i> .
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte per zentralem <i>Interactive Web Response System</i> .
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Nein. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht verblindetem Personal verabreicht. Diese waren jedoch nicht an der Beurteilung/Auswertung oder sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt. c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten wurden subkutane Injektionen von Tralokinumab und Placebo im zweiwöchentlichen Rhythmus vorgenommen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung innerhalb der fortgesetzten Behandlungsphase wurden Patienten im Tralokinumab Q4W Arm alternierend mit Q4W subkutan injiziertem Placebo behandelt.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Full-Analysis-Set (FAS): Als FAS definiert waren alle zur initialen Behandlungsphase randomisierten Patienten, die mit Studienmedikation behandelt wurden. Die Patienten des FAS wurden für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 herangezogen. Per Protokoll-Analysis-Set (PPS): Entsprach dem FAS mit Ausnahme von Patienten, für die: • Keine Auswertungen für IGA und EASI nach Beginn der Behandlung vorliegen. • Die nachweislich die falsche Studienmedikation in der initialen Behandlungsphase erhalten haben. • Die Einschlusskriterien 3, 6, 7 und 8 verletzen. Das PPS wurde als Wirksamkeitssubset für die primären Endpunkte zu Woche 16 sowie zur Untermauerung der FAS-Ergebnisse verwendet. Safety-Analysis-Set (SAS): Als SAS definiert waren alle zur initialen Behandlungsphase randomisierten Patienten, die mit Studienmedikation behandelt wurden und für die post-Baseline Daten vorhanden sind. Das SAS entspricht dem FAS. Analysis-Set zur fortgesetzten Behandlungsphase (AfB): Das AfB ergab sich aus Patienten des FAS, die sich nicht zu oder vor Woche 16 aus der Studie zurückgezogen haben und mindestens eine Dosis Studienmedikation in der fortgesetzten Behandlungsphase erhalten haben. Safety-Analysis-Set zur fortgesetzten Behandlungsphase (SAfB): Ist identisch zu AfB. Safety-Follow-Up-Analysis-Set (SFUS): SFUS enthielt alle Patienten, deren letzter Kontakt nach Behandlungsende erfolgte. Als Behandlungsende definiert ist entweder die Visite zu Woche 32 für Patienten, welche die Behandlungsperiode abgeschlossen haben oder das Datum der permanenten Absetzung der Studienmedikation für Patienten, welche die Behandlungsperiode nicht abgeschlossen haben. Auswertungen: Zur Auswertung der Wirksamkeit wurden Patienten nach Vorgabe der Randomisierung eingeschlossen (<i>as randomised</i>). Zur Analyse der Sicherheit wurden Patienten, die irrtümlich eine andere Medikation als die per Randomisierung zugeteilte erhalten hatten, mit dieser Medikation ausgewertet (<i>as treated</i>). Für die fortgesetzte Behandlungsphase wurden alle Daten nach geplanter Behandlung dargestellt (<i>as planned</i>).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäre Endpunkte: Als primäre Endpunkte waren das Erreichen eines IGA 0/1 (normal oder fast normal) und das Erreichen des EASI75 zu Woche 16 definiert. Die Auswertung erfolgte über 3 Estimanden: • Primärer Estimand: <i>composite</i> • Sekundärer Estimand: <i>hypothetical</i> • Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i> Diese unterschieden sich vor allem in Hinblick auf die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. nach permanentem Absetzen der Studienmedikation erhaltenen Daten. In allen Analysen zu primären Endpunkten wurden die Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test (single-Imputation) oder Kombination multipler Mantel-Haenszel Risikodifferenzen und per Rubin's rule assoziierter Standardfehler (multiple Imputation) errechnet. Primärer Estimand: <i>composite</i> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten für IGA 0/1 und EASI75 nach 16 Wochen ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation. • Primäre Analyse: ○ Der Behandlungsunterschied wird mittels nach geografischer Region und Baseline IGA stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt ○ Patienten, die vor Woche 16 Rescue-Medikation in Anspruch genommen hatten, wurden als Non-Responder gewertet. ○ Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation wurden als Non-Responder imputiert ○ Von Patienten erhaltene Daten nach permanentem Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16 wurden in die Analyse eingeschlossen • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass von Patienten erhaltene Daten nach permanentem Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16 als Non-Responder gewertet werden • Sensitivitätsanalyse 2: ○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass fehlende Daten für Patienten ohne Rescue-Medikation oder Studienabbruch auf Grund eines UE oder fehlender Wirksamkeit zu Woche 16 mittels LOCF anstatt Non-Responder Imputation ersetzt wurden • Sensitivitätsanalyse 3:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Tipping-point-Analyse mittels multipler Imputation, wobei Patienten mit Rescue-Medikation vor Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden. Fehlende Daten für Woche 16 der Placebo + TCS-Arms ohne Rescue-Medikation wurden mittels Bernoulli Distribution mit variierendem Parameter p (Range 0 bis 1) imputiert. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 im Tralokinumab + TCS-Behandlungsarm wurden als Non-Responder imputiert. Für die verschiedenen Werte des Parameters p wurden unterschiedliche Anteile der Placebo + TCS Patienten als Responder gewertet. Als Tipping-point ist der Wert des Parameters p definiert, bei dem sich das Ergebnis von signifikant zu nicht-signifikant ändert • Subgruppenanalyse: ○ IGA 0/1 mit Berücksichtigung des Baseline IGA-Wertes ○ IGA 0/1 nach Region ○ EASI75 mit Berücksichtigung des Baseline IGA-Wertes ○ EASI75 nach Region • Unterstützende Analyse: ○ Primäre Analyse mittels Per Protokoll-Analysis-Set (PPS) Sekundärer Estimand: <i>hypothetical</i> • Primäre Analyse: ○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten. ○ Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation innerhalb der Behandlungsarme ersetzt, wobei von einem „missing at random“-Szenario ausgegangen wurde • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass fehlende Daten des Tralokinumab + TCS-Arms durch auf den Placebo + TCS-Arm (anstatt Tralokinumab + TCS) angepasste Regressionsmodelle ersetzt wurden Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation. • Primäre Analyse: ○ Nutzung aller Daten wie zu Woche 16 beobachtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation innerhalb von 4 Gruppen, definiert durch aus der Randomisierung gegebener Studienmedikation und Nutzung von Rescue-Medikation ersetzt, wobei „missing at random“ angenommen wurde • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Nutzung aller Daten wie zu Woche 16 beobachtet ○ Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert Konfirmatorische sekundäre Endpunkte: Als konfirmatorische sekundäre Endpunkte waren die Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der <i>Worst-Daily-Pruritus</i>-NRS (wöchentlicher Durchschnitt) ≥ 4 Punkte von Baseline zu Woche 16 sowie die Veränderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16 definiert. Die Analysen wurden mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt. Der binäre Endpunkt zur Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt wurde analog zum beschriebenen primären Endpunkt EASI75 ausgewertet (Primärer Estimand: <i>composite</i> und sekundärer Estimand: <i>hypothetical</i>). Die zugehörige Sensitivitätsanalyse des tertiären Estimanden wurde ebenfalls durchgeführt, wobei fehlende Werte zu Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden. Die kontinuierlichen, sekundären Endpunkte zur Änderung der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16 wurden mit den folgenden Analysen ausgewertet: Primärer Estimand: <i>hypothetical</i> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16 mit der Annahme, dass alle Patienten dem Behandlungsschema folgen (keine Rescue-Medikation und kein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16). • Primäre Analyse: ○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten ○ Fehlende Werte bis Woche 16 wurden mittels <i>Repeated measurements model</i> (Änderung $[\text{SCORAD/DLQI}] = \text{Treatment} \times \text{Week} + \text{Baseline-Wert} [\text{SCORAD/DLQI}] \times \text{Week} + \text{Region} + \text{Baseline IGA}$) ersetzt, wobei von einem „missing at random“-Szenario ausgegangen wurde. Bei Patienten für die auf Grund von Rescue-Medikation kein Wert nach Baseline vorlag wurde die Änderung zu Woche 2 als 0 imputiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sensitivitätsanalyse 1: ○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten ○ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation, basierend auf Regressionsmodellen des Placebo + TCS-Arms ersetzt ○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/DLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/DLQI] + Region + Baseline IGA ○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels Rubin's rule kombiniert Sekundärer Estimand: <i>treatment policy</i> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16 unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation. • Primäre Analyse: ○ Nutzung aller Daten wie zu Woche 16 beobachtet ○ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation innerhalb von vier Gruppen, definiert durch aus der Randomisierung gegebener Studienmedikation und Nutzung von Rescue-Medikation ersetzt ○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/DLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/DLQI] + Region + Baseline IGA ○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels Rubin's rule kombiniert • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass fehlende Daten des Tralokinumab + TCS-Arms basierend auf dem Placebo + TCS-Arm imputiert wurden Tertiärer Estimand: <i>composite</i> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation. • Primäre Analyse: ○ Patienten, die vor Woche 16 Rescue-Medikation in Anspruch genommen hatten wurden als Non-Responder gewertet, wobei der schlechteste Wert (inklusive Baseline) weitergeschrieben wurde (<i>worst observation carried forward</i>) ○ Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation wurden durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		multiple Imputation ersetzt, wobei „missing at random“ angenommen wurde ○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/DLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/DLQI] + Region + Baseline IGA ○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels Rubin's rule kombiniert • Sensitivitätsanalyse 3: ○ Tipping-point-Analyse mit multipler Imputation. Analog zur primären Analyse, wobei zusätzlich zu den imputierten Daten im Tralokinumab Arm variierende Werte von Δ ($\Delta=0, 1, 2, \dots, x$) addiert wurden ○ Der Tipping-point entsprach dem Wert des Parameters Δ bei dem sich das Ergebnis (der primären Analyse) von signifikant zu nicht signifikant ändert Weitere sekundäre Endpunkte: Die folgenden Sekundären Endpunkte wurden definiert, um den Nutzen von Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS in Bezug auf die Ressourcennutzung im Gesundheitswesen zu evaluieren. • Menge der verwendeten TCS bis Woche 16 (gemessen durch Gewichtsbestimmung der vom Patienten verwendeten Tube(n) seit letzter Visite) • Anzahl an AD Schüben bis Woche 16 (gemessen durch Neuauftreten eines symptomatischen Schub seit letzter Visite) • Anzahl an Tagen ohne TCS Behandlung zwischen Baseline und Woche 16 (gemessen durch Patiententage mit Nutzung topischer Behandlung) Alle Analysen wurden mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt. Die Menge an verwendeten TCS und Anzahl behandlungsfreier Tage wurden auf Basis eines 2- bzw 1-wöchigen Rhythmus bestimmt und jeder Endpunkt durch ein <i>repeated measurements model</i> mit unstrukturierter Kovarianzmatrix sowie dem Mittelwert, modelliert als $Y = \text{Behandlung} \times \text{Zeitpunkt} + \text{Region} + \text{IGA zu Baseline}$ analysiert. Dabei wurden Werte nach Nutzung von Rescue-Medikation von der Analyse ausgeschlossen. AD Schübe wurden deskriptiv zusammengefasst: • Anzahl Patienten mit Schüben zu Woche 16 • Anzahl an Schüben von Baseline bis Woche 16 • Die Rate der Schübe von Baseline bis Woche 16, wobei die Rate als Anzahl Schübe geteilt durch die Zeit unter Risiko (gemessen vom Anfang der Behandlung bis zur letzten Visite zu Woche 16) definiert war. Die Auswertung von Schüben (Auftreten eines neuen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schubs) wurde bei jeder Visite (dementsprechend in zweiwöchentlichem Reports) festgehalten Primären und sekundären konfirmatorischen Endpunkte unterstützende Endpunkte: Folgende zusätzlichen sekundären Endpunkte wurden definiert, um die primären und konfirmatorischen sekundären Endpunkte zu unterstützen: Primäre Endpunkte unterstützend: • EASI50 zu Woche 16 • EASI90 zu Woche 16 • Veränderung des EASI Wertes von Baseline zu Woche 16 Analyse der Schwere und Ausbreitung der AD unterstützend: • Reduktion des SCORAD Wertes um mind. 75 % (SCORAD75) zu Woche 16 • Reduktion des SCORAD Wertes um mind. 50 % (SCORAD50) zu Woche 16 Analyse der Juckreiz-Symptomatik unterstützend: • Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Skala <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 gegenüber Baseline • Reduktion des Juckreizes ≥ 3 auf der Skala <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 gegenüber Baseline Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstützend: • Reduktion des DLQI Wertes ≥ 4 zu Woche 16 gegenüber Baseline (für Patienten mit Baseline Wert DLQI ≥ 4) Die genannten binären Endpunkte (EASI50, EASI 90, Reduktion des Juckreizes ≥ 3, SCORAD50, SCORAD75, Reduktion des DLQI Wertes ≥ 4) wurden, wie bereits für die primäre Analyse des primären Estimanden der primären Studienendpunkte beschrieben, analysiert. Die genannten kontinuierlichen Endpunkte (Veränderung des EASI Wertes, Veränderung der Juckreiz-Symptomatik) wurden, wie bereits für die primäre Analyse des primären Estimanden der kontinuierlichen sekundären Studienendpunkte beschrieben, analysiert. Zusätzlich wurden die primäre Analyse und Tipping-point Sensitivitätsanalyse, wie für den tertiären Estimanden (<i>composite</i>) der beiden kontinuierlichen sekundären Studienendpunkte (Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16) beschrieben, durchgeführt. Weitere Endpunkte: Zur weiteren Unterstützung der Ziele der 16 Wochen Endpunkte im konfirmatorischen, hierarchischen Testen wurden folgenden Endpunkte in jeder geplanten Visite bis Woche 14 (oder jede Woche bis Woche 15) ausgewertet. • IGA 0/1 zu jeder geplanten Visite bis Woche 14

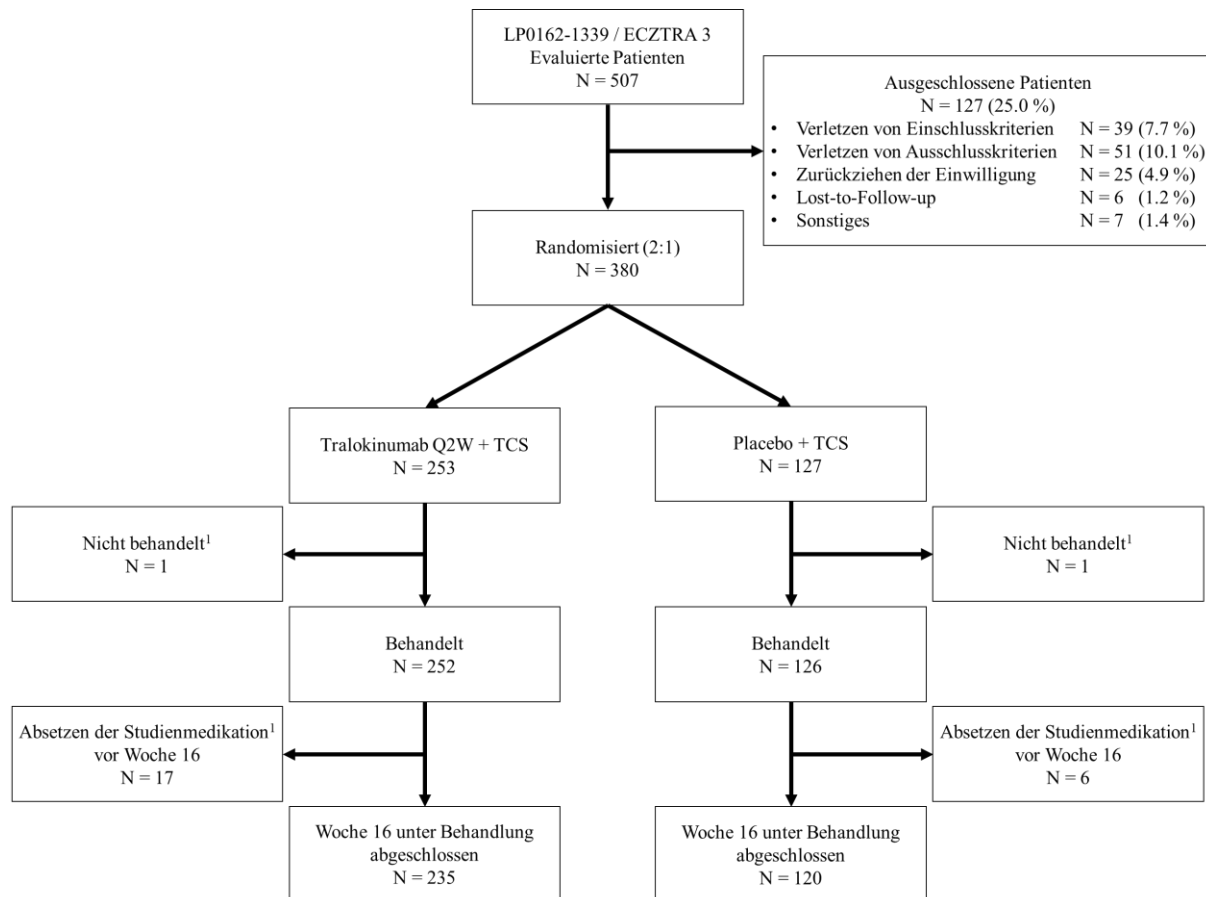
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• EASI75 zu jeder geplanten Visite bis Woche 14 • Veränderung des SCORAD Wertes von Baseline zu jeder geplanten Visite bis Woche 14 • Änderung des Juckreizes (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt von Baseline zu jeder geplanten Visite von Woche 4 bis Woche 15 • Reduktion des Juckreizes ≥ 4 (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt) von Baseline zu jeder geplanten Visite von Woche 4 bis Woche 15 • Veränderung des DLQI Wertes von Baseline zu jeder geplanten Visite bis Woche 14 Alle Analysen wurden mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt. Die Tests für einen Behandlungsunterschied, p-Wert und 95 % Konfidenzintervall werden für jede geplante Visite (oder Woche für <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>), wie bereits für die primäre Analyse des relevanten Endpunkts im primären Estimanden beschrieben, durchgeführt. Für die binären Endpunkte wurde der bereits für die Woche 16 Auswertungen beschriebene Cochran-Mantel-Haenszel-Test genutzt. Stetige Endpunkte wurden mit dem bereits für die Woche 16 Auswertungen beschriebene <i>repeated measurements model</i> des jeweiligen Endpunkts analysiert. Patienteberichtete Endpunkte (<i>Patient-reported outcomes</i>, PRO): Als zusätzliche Unterstützung der Endpunkte zu Woche 16 wurden folgende PROs erfasst und ausgewertet: • <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> • <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> • <i>Average-Daily-Pruritus-NRS</i> • <i>Patient Days of Topical Treatment Use</i> • PGI-B • PGI-S • POEM • DLQI • EQ-5D-5L • HADS Im eDiary erfasste Werte auf täglicher Basis (<i>Eczema-related-Sleep-NRS</i>, <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>, <i>Average-Daily-Pruritus-NRS</i>, and <i>Patient Days of Topical Treatment Use</i>) wurden innerhalb der Behandlungsgruppen über die Zeit zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben. POEM, DLQI, EQ-5D-5L und HADS wurden auf Basis der Behandlungsgruppen und Visiten zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Die Reduktion des Juckreizes ≥ 4 Punkte (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt) von Baseline zu Woche 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde innerhalb der Behandlungsgruppen zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des primären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. In den Subgruppen von Patienten mit Baseline Werten der HADS Angst- oder Depressions-Subskalen ≥ 8 Punkten wurde der Anteil an Patienten mit beiden Subskalen < 8 Punkten zu Woche 16 innerhalb der Behandlungsgruppen zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des primären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. Die Subgruppe der Patienten mit Reduktion des POEM ≥ 4 zu Woche 16 (und Baseline Werten von POEM ≥ 4) wurde innerhalb der Behandlungsgruppen zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des primären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. Die Veränderung von Baseline zu Woche 16 für <i>Eczema-related-Sleep</i>-NRS im wöchentlichen Durchschnitt, HADS, POEM, und EQ-5D-5L wurde innerhalb der Behandlungsgruppen und, soweit möglich, Region zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des kontinuierlichen sekundären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. Für die <i>Eczema-related-Sleep</i>-NRS wurde der Mittelwert der sieben Tage vor Randomisierung als Baseline verwendet. Die Bestimmung des EQ-5D-5L Indexwertes von Baseline zu Woche 16 erfolgte über eine <i>crosswalk</i> Funktion auf EQ-5D-5L <i>health state</i> aus der ein EQ-5D-3L Indexwert errechnet wurde. Der <i>crosswalk</i> Wertebereich (Länderspezifisch für UK) beinhaltete Werte von 0.594 to 1.0, wobei ein höherer Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigt. Ein Tag ohne oder mit leichter Beeinträchtigung (<i>no or slight bother</i>) des PGI-B wurde durch die Antwort „überhaupt nicht“ oder „leicht“ (<i>not at all, slightly</i>) definiert. Die Anzahl an Tagen ohne oder mit leichter Beeinträchtigung der Patienten wurde je Behandlungsgruppe für die initiale Behandlungsphase zusammengefasst. Ein Mittelwert wurde mit 95 % Konfidenzintervallen angegeben und durch ein Varianzmodell (mit Studienmedikation, Region und Baseline-IGA als Faktoren) zwischen den beiden Studienarmen verglichen. Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation werden nicht beachtet. Wirksamkeitsanalyse in der fortgesetzten Behandlungsphase: Folgende in der fortgesetzten Behandlungsphase erhobenen Endpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. IGA 0/1 zu Woche 32 in Patienten, die einen IGA 0/1 zu Woche 16 ohne Nutzung von Rescue-Medikation nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		initialer Randomisierung in den Tralokinumab Arm erreicht haben EASI75 zu Woche 32 in Patienten, die einen EASI75 zu Woche 16 ohne Nutzung von Rescue-Medikation nach initialer Randomisierung in den Tralokinumab Arm erreicht haben Sicherheitsanalyse: Zur Darstellung des Sicherheitsprofils von Tralokinumab werden die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen als zusätzliche sekundäre Endpunkte analysiert. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und zu Studienabbrüchen führende UE dargestellt. Zusätzlich wurden Vitalparameter und diverse Laborparameter ermittelt und dargestellt. Anti-drug-antibodies: Zur Darstellung des Sicherheitsprofils von Tralokinumab wurde das Vorliegen von ADA als zusätzlicher sekundärer Endpunkt eingeschlossen. Dabei wurden positiver und negativer ADA Status, zusammengefasst nach Behandlungsarm für initiale und fortgesetzte Behandlungsphase dargestellt und mittels deskriptiver Statistik beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll sind folgende Subgruppen a priori definiert: - Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] - Region [Europa / Amerika]
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	Initiale Behandlungsphase (Woche 0 – 16): Tralokinumab Q2W + TCS: a) 253 b) 252 c) 235 Placebo + TCS: a) 127 b) 126 c) 120 Fortgesetzte Behandlungsphase (Woche 16 – 32): Siehe Flow-Chart (Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe Flow-Chart (Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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	Studienbeginn: Februar 2018 Studienende: September 2019 Datenschnitt der primären Analyse: DBL vom 27 Juni 2019 – zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Woche 32 Visite abgeschlossen. 43 Patienten befanden sich noch in der Safety Follow-Up Phase, 260 weitere Patienten hatten in die Langzeitbeobachtungsstudie ECZTEND gewechselt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

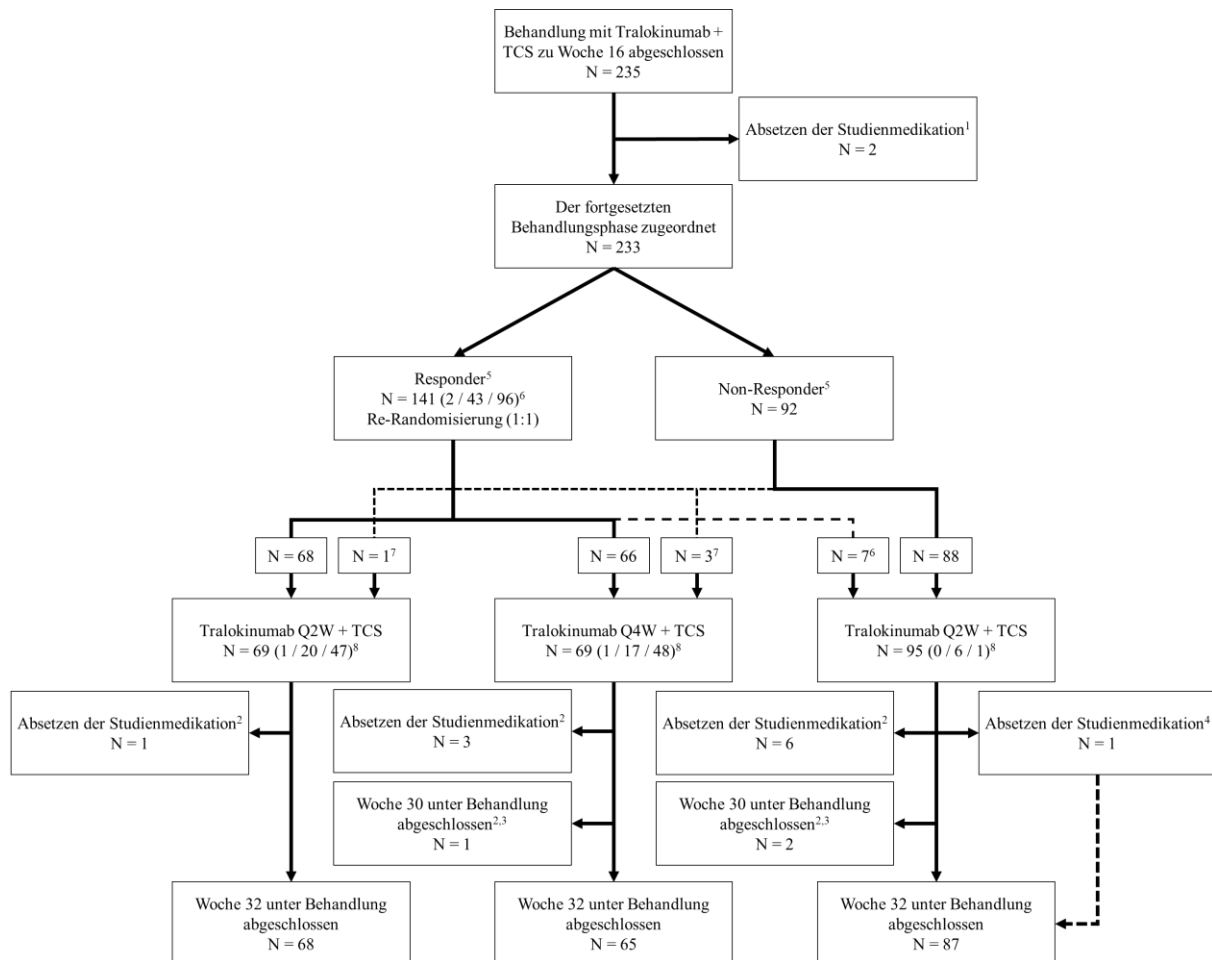
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



¹Studienausstieg

Abbildung 19: Flow-Chart für die initiale Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)

Q2W: einmal alle 2 Wochen; TCS: *Topical Corticosteroids*



¹2 Patienten haben die Studienmedikation zu Woche 16 abgesetzt und sind zum Safety-Follow-up aus der Studie ausgestiegen

²Studienausstieg

³Haben die fortgesetzten Behandlungsphase (Woche 30) abgeschlossen, aber nicht an der Woche 32 Visite teilgenommen

⁴Hat die Studienmedikation abgesetzt aber an der Woche 32 Visite teilgenommen

⁵Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16

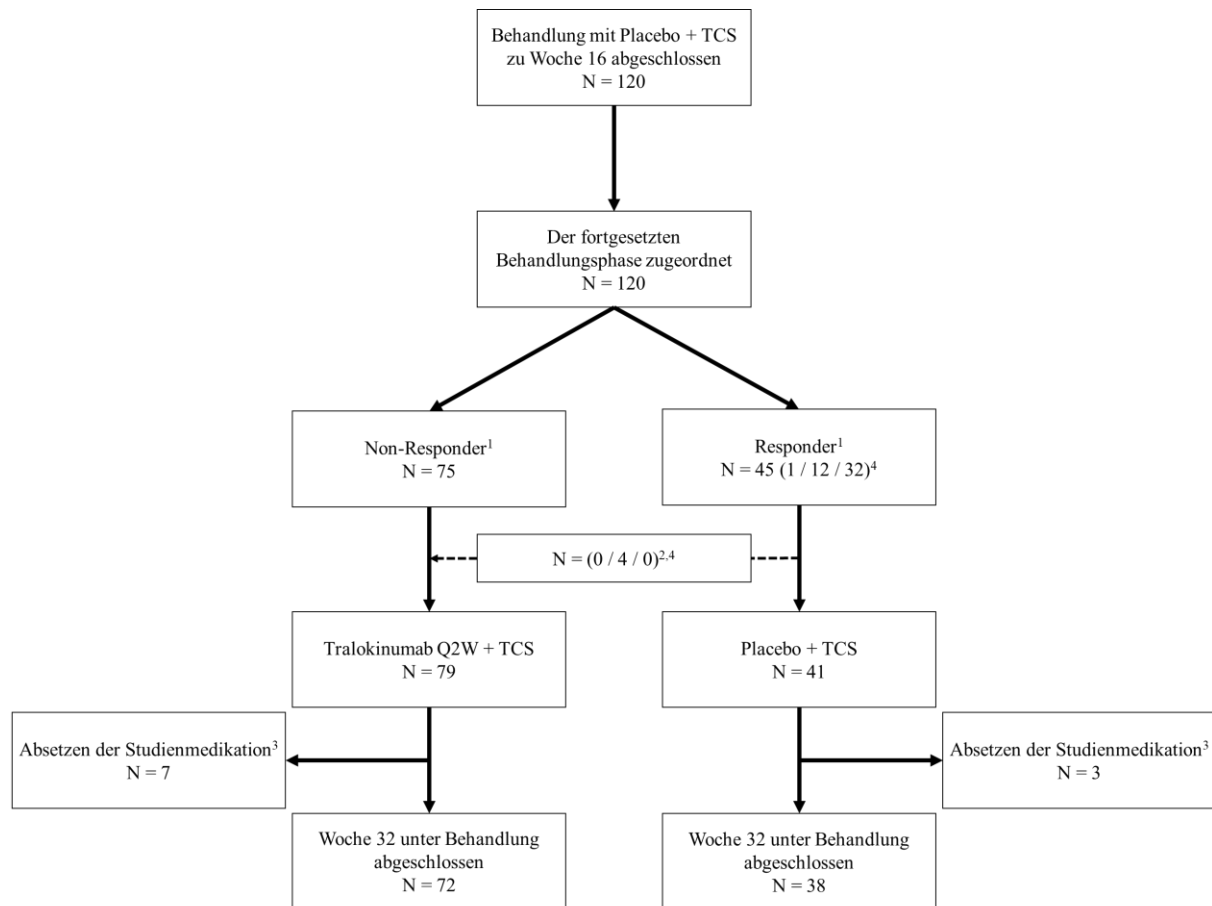
⁶Patienten waren zu Woche 16 Responder, wurden aber irrtümlich dem falschen Arm der fortgesetzten Behandlungsphase zugeordnet

⁷Patienten waren zu Woche 16 Non-Responder, wurden aber irrtümlich dem falschen Arm der fortgesetzten Behandlungsphase zugeordnet

⁸(IGA 0/1 / EASI75 / IGA 0/1 und EASI 75) Responder

Abbildung 20: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase für Patienten aus dem Tralokinumab + TCS-Arm der initialen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)

Q2W: einmal alle 2 Wochen; Q4W: einmal alle 4 Wochen; TCS: *Topical Corticosteroids*



¹Responder Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI 75 zu Woche 16

^{2,4} Responder wurden zu Woche 16 dem Tralokinumab Q2W + TCS zugewiesen, als ob sie Non-Responder sind

³Studienausstieg

⁴(IGA 0/1 / EASI75 / IGA 0/1 und EASI 75) Responder

Abbildung 21: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase für Patienten aus dem Placebo + TCS-Arm der initialen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)
Q2W: einmal alle 2 Wochen; TCS: *Topical Corticosteroids*

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, bei gleichzeitiger Begleittherapie mit topischen Glukokortikoide, bei erwachsenen Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, die nur unzureichend auf orales Ciclosporin ansprechen, oder bei denen dieses kontraindiziert ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 3, 15. Juni 2020 (<i>substantial</i>): - Aufnahme eines Abschnitts zur Behandlung der COVID-19 Pandemie im Kontext der statistischen Analysen. Da das permanente Absetzen der Studienmedikation, längere Pausen der Studienmedikation oder die Nutzung von Rescue-Therapie durch Nicht-Verfügbarkeit der Studienmedikation, jeweils auf Grund der COVID-19 Pandemie, nicht wie sonst üblich auf fehlende Wirksamkeit/Nebenwirkungen hinweist, sondern durch externe Einflüsse geschieht muss dieses in der Analyse berücksichtigt werden. Dazu wurden im Amendment Vorgaben gemacht, wie eine Abhängigkeit der genannten Events zu COVID-19 dokumentiert werden soll. Zudem wurde ein „COVID-19 modified composite“-Estimand eingeführt, der die bedingt durch COVID-19 fehlenden Daten im Besonderen berücksichtigt. Details siehe Item12a. - Weiterhin wurde die Beschreibung der drei ursprünglichen Estimanden zur Klarstellung mit dem Zusatz „as if the COVID-19 pandemic did not happen“ versehen, da diese die speziell auf Grund von COVID-19 fehlenden Werte nicht getrennt von anderen fehlenden Werten behandeln. - Innerhalb der Estimanden wurde zudem auf Grund einer begrenzten Anzahl der Patienten in den Strata die Stratifizierungsvariable [Deutschland Ja/Nein] aus einigen Analysemodellen entfernt. - Des Weiteren wurden 2 Addenda im Kontext der COVID-19 Pandemie als Anhänge ins Protokoll aufgenommen, die im Folgenden beschrieben werden. - Siehe zusätzlich Charakteristikum 6b Clinical Trial Protocol Addendum no. 2 - Imagine for Studies (13. Mai 2020) - Das zweite Addendum zur Covid-19 Pandemie ermöglicht die Verwendung einer ECZTRA 7-studienspezifischen „Imagine for Studies“ App als Alternative zum durch COVID-19 beeinträchtigten Besuchs im Studienzentrum zum Auswertungszeitpunkt in Woche 26. Diese App kann von Patienten freiwillig und nach Unterschrift der entsprechenden Zustimmungsdokumente genutzt werden und ermöglicht das Erfassen verschiedener Wirksamkeitsdaten im Rahmen der Studie auch ohne direkten Kontakt mit dem Studienarzt. So werden Patienten angehalten, repräsentative Fotos ihrer Läsionen anzufertigen und einen Fragebogen zur Ausdehnung ihrer AD auszufüllen. Die Fotos werden anschließend von LEO iLab, einer von der Studiendurchführung (LEO Clinical Operations)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		völlig unabhängigen Abteilung gesammelt und verwaltet. Dort wird mit Hilfe dieser Fotos von zertifizierten Dermatologen ein „Remote EASI score“ ermittelt der anschließend, unter Berücksichtigung aller Datenschutzrichtlinien, entsprechend pseudonymisiert und ohne Fotos, der Studiendatenbank zugeführt wird. Clinical Trial Protocol Addendum COVID-19 (25. März 2020) - Das erste Addendum zur Covid-19 Pandemie enthält Handlungsanweisungen für verschiedene Szenarien, wenn Besuche von Studienzentren auf Grund von COVID-19 Einschränkungen nicht oder nur noch eingeschränkt möglich sind. Es wird die Möglichkeit geschaffen, dass sich Patienten die Studienmedikation im Heimgebrauch nach entsprechender Einweisung (persönlich oder virtuell) selbst verabreichen und entsprechende Dokumentationsvorgaben erlassen. Zudem gibt das Addendum Informationen, wie eine möglichst reibungslose Versorgung mit Studien- und Begleitmedikation weiterhin sichergestellt werden kann während gleichzeitig möglichst viele Daten erfasst werden. Durch COVID-19 verhinderte Besuche im Studienzentrum können durch telefonischen/Video-Kontakt mit dem Patienten ersetzt werden, bei dem zumindest UE, Begleitmedikation und, falls zutreffend, das Ergebnis des bereitgestellten Schwangerschaftstests erfasst werden sollen. Amendment 2, 19. August 2020 (non-substantial) - Der Hauptgrund dieses Amendments ist das Hinzufügen von Fotografien zur Studien- und Krankheitsdokumentation im Zeitverlauf. Dies wird in ausgewählten Studienzentren angeboten, die Teilnahme ist freiwillig und erfolgt erst nach schriftlicher Einwilligung des Patienten. Die entstandenen Fotos können – unter bestmöglichem Schutz der Identität des gezeigten Patienten – für Publikationen oder Informationsmaterial sowie Trainingsmaterial verwendet werden. - Es wurde ein Fehler korrigiert, nachdem Ciclosporin als Rescue-Therapie zur Verfügung steht. Da bei allen Patienten laut Ein- bzw. Ausschlusskriterien bereits eine vorherige Ciclosporin-Behandlung ohne adäquates Ansprechen oder eine Kontraindikation vorliegt stellt Ciclosporin für diese Patientenpopulation keine geeignete Rescue-Therapie dar. - Die Beaufsichtigung der Studienteilnehmer erfolgt durch einen qualifizierten Hauptprüfarzt (principal investigator), der aber nicht wie zuvor im Protokoll gefordert Dermatology oder Allergologie sein muss. Amendment 1, 19. August 2020 (substantial)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Möglichkeit für geeignete Patienten zum Wechsel in die Langzeitbeobachtungsstudie [LP0162-1337, ECZTEND], ohne die Follow-Up Phase der hier beschriebenen Studie [LP0162-1346, ECZTRA 7] abschließen zu müssen. Grundlage für diese Anpassung war die Entwicklung eines neuen Assays zur Detektion von <i>Anti-Drug-Antibodies</i> gegen Tralokinumab mit erhöhter Sensitivität. Die Follow-Up Phase für diese Patienten wurde am Ende der ECZTEND Studie durchgeführt. - Siehe zusätzlich Charakteristikum 6b
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Unterschiedene, schriftliche Einverständniserklärung und ggf. weitere, den lokalen Vorgaben entsprechende, Ermächtigungen des Patienten vor Durchführung jeglicher protokollbezogenen Handlungen, inklusive der Screening-Untersuchungen - Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre - Diagnose der atopischen Dermatitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980)[9] - Krankheitsgeschichte ≥ 1 Jahr - Dokumentierte, kürzliche (≤ 1 Jahr) unzureichende klinische Antwort auf topische Therapie nach einem der folgenden Kriterien: - Nicht-Erreichen bzw. Nicht-Aufrechterhalten der Remission oder niedriger Krankheitsaktivität (IGA 0 = normal bis IGA 2 = leicht) trotz täglicher Behandlung mit mittel- oder stark-wirksamen TCS (nach Bedarf $\pm$ TCI) für mindestens 28 Tage oder die der Fachinformation entsprechenden maximalen Behandlungsdauer, z. B. 14 Tage für sehr stark wirksame TCS, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist - Patienten mit dokumentierter systemischer Behandlung der AD im vergangenen Jahr werden als inadäquate Responder betrachtet und kommen, nach entsprechender Washout-Phase, für die Behandlung mit Tralokinumab in Frage - Mehr als 10 % von AD betroffene Körperoberfläche (BSA ≥ 10 %) nach SCORAD Komponente A bei Baseline-Visite - EASI Punktwert ≥ 20 zum Zeitpunkt des Screenings und bei Baseline-Visite - IGA Punktwert ≥ 3 zu Screening- und bei Baseline-Visite - Durchschnittswert ≥ 4 Punkte auf der Juckreizskala <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> in der Woche vor Baseline-Visite - Der Baseline-Wert des schlimmsten Juckreizes wurde aus den täglichen Auswertungen des schlimmsten Juckreizes der sieben Tage direkt vor Randomisierung (Tag -6 bis 0) errechnet. Dabei wurden mindestens vier der sieben Werte für den schlimmsten täglichen Juckreiz für den Durchschnittswert bei Baseline benötigt. Bei

		Patienten welche diese Bedingung nicht erfüllten wurde die Randomisierung bis zum Vorliegen der Werte verschoben, wobei die maximale Dauer des Screenings von sechs Wochen nicht überschritten wurde 10. Anwendung einer stabilen Dosis Emollentien zweimal täglich (öfter, falls benötigt) im Zeitraum von mindestens 14 Tagen vor Randomisierung 11. Gebärfähige Frauen müssen während der Studie und mindestens für 16 Wochen (fünf Halbwertszeiten) nach der letzten Gabe der Studienmedikation eine angemessene Methode zur Verhütung verwenden, was durch den Prüfarzt zu bestätigen ist • Eine angemessene Methode zur Verhütung ist durch eine niedrige Schwangerschaftsrate (unter 1 % pro Jahr) definiert und beinhaltet hormonelle Verhütungsmethoden, intrauterine Methoden oder doppelte Barrieremethoden, einen männlicher Partner mit dokumentierter Vasektomie (bei Monogamie) oder sexuelle Abstinenz (sofern dies dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten entspricht). Die Verhütung muss mindestens einen Monat vor dem Schwangerschaftstest zu Baseline-Visite begonnen werden. Gebärfähigkeit ist nicht mehr gegeben, wenn die Patientin bereits seit ≥ 12 Monaten menopausal (ohne alternativen medizinischen Grund) war oder chirurgisch steril ist 12. Ärztlich dokumentierte medizinische Historie eines der folgenden Punkte: • Keine bisherige Ciclosporin-Behandlung und aus den folgenden Gründen auch kein Kandidat für eine solche: ○ Medizinische Kontraindikation (z. B. unkontrollierter Bluthochdruck bei Behandlung) oder Hypersensitivität gegenüber CsA oder sonstige Bestandteile der Medikation ○ Verwendung von unzulässiger Begleitmedikation (z. B. Statine, Digoxin, Makrolide, Antibiotica, Barbiturate, anti-Anfall-Medikamente, anti-inflammatorische-Medikamente, Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Johanniskraut) ○ Erhöhte Anfälligkeit für CsA-induzierte Nieren- (erhöhter Kreatinin-Wert) und Leberschäden (erhöhte Leberwerte) oder erhöhtes Risiko schwerwiegender Infektionen. • Vorherige Behandlung mit Ciclosporin, die aus den folgenden Gründen nicht weitergeführt oder erneut durchgeführt werden sollte: ○ Intoleranz oder nicht akzeptable Toxizität/Nebenwirkungen (z. B. erhöhter Kreatinin-Wert, erhöhte Leberwerte, unkontrollierter Bluthochdruck, Parästhesie, Kopfschmerz, Schwindel, Hypertrichosis)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Unzureichendes Ansprechen auf CsA Behandlung, definiert als Auftreten eines AD-Schubes nach verringern der CsA Dosis auf eine Erhaltungsdosis [2 bis 3 mg/kg/Tag] nach erfolgter, maximal 6-wöchiger, Behandlung mit einer hohen Dosis [5 mg/kg/Tag] oder einem AD-Schub nach Behandlung mit einer Erhaltungsdosis für mindestens drei Monate. AD-Schub ist hierbei definiert als eine Verschlechterung der Symptome oder Krankheitszeichen die zu einer Therapieeskalation, also einer höheren Medikationsdosis, dem Wechsel zu einer Behandlung mit höher potenten TCS oder der Verabreichung eines anderen systemischen, nicht-steroiden, immunsuppressiven Medikamentes führen ○ Notwendigkeit einer CsA Dosis >5 mg/kg/Tag oder einer Behandlungsdauer außerhalb der Fachinformation (>1 Jahr) Ausschlusskriterien: 1. Patienten, bei denen die Gabe von TCS aus medizinischen Gründen, z. B. auf Grund von Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken (einschließlich Intoleranz der Behandlung, hypersensitive Reaktionen, signifikante Atrophie der Haut, systemische Effekte, o.ä.) nach Maßgabe des Prüfarztes nicht angezeigt ist 2. Patienten, die gleichzeitig bereits an einer anderen klinischen Studie teilnehmen und dort Studienmedikation erhalten 3. Patienten mit früherer Randomisierung in einer klinischen Studie zu Tralokinumab 4. Patienten mit aktiven dermatologischen Gegebenheiten, welche die AD Diagnose stören oder mit der Bewertung einer Behandlung interferieren können – z. B. Krätze, Hauttumore oder Schuppenflechte 5. Patienten mit bekannter aktiver allergischer oder reizender Kontaktdermatitis, welche vermutlich mit der Bewertung zur Schwere der AD interferieren würde. 6. Patienten, die sechs Wochen vor Randomisierung Sonnenbänke oder Phototherapie (NBUVB, UVB, UVA1, PUVA) genutzt haben 7. Behandlung mit den folgenden Medikamenten vier Wochen vor Randomisierung • Systemische, immunsuppressive oder immunmodulatorische, Präparate wie z. B. Methotrexat,

		Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Januskinase-Inhibitoren) • Systemische Glukokortikoide, ausgenommen topische, inhalative und intranasale Verabreichung • Drei oder mehr Chlorbäder in einer der 4 Wochen 8. Behandlung mit topischen PDE-4 Inhibitoren zwei Wochen vor Randomisierung 9. Verabreichung eines Lebensimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung und während der Studie, inklusive Follow-Up Phase • Die Impfung mit inaktivierten/nicht-lebenden Vakzinen (z. B. inaktivierter Grippeimpfstoff) ist erlaubt, sofern diese nicht fünf Tage vor oder nach einem Studienbesuch verabreicht werden 10. Verabreichung einer am Markt verfügbaren biologischen Therapie (z. B. Immunglobulin, anti-IgE) inklusive Dupilumab oder andere, in der Erprobung befindliche, biologische Wirkstoffe: • Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist • Andere Biologika innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, vor Randomisierung 11. Verabreichung eines in der Erprobung befindlichen nicht-Biologika Wirkstoffes innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung. 12. Erhalt von Blutprodukten innerhalb von vier Wochen vor Screening-Visite 13. Größere Operationen innerhalb von acht Wochen vor Screening-Visite sowie geplante stationäre Operationen oder Krankenhausaufenthalte während der Studiendauer 14. Bekannte oder vermutete Allergien und Reaktion auf einem der in der Studienmedikation enthaltenen Bestandteile 15. Aktive Hautinfektion innerhalb einer Woche vor Randomisierung 16. Klinisch signifikante Infektion innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung die, nach Meinung des Prüfarztes oder Sponsors, die Sicherheit des Patienten innerhalb der Studie in Frage stellen oder mit der Auswertung der Studienmedikation interferieren oder die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann. Als klinisch signifikante Infektionen definiert wurden: • Systemische Infektionen • Schwerwiegende Infektionen der Haut, welche die parenterale (i.v. oder i.m.) Gabe von Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten 17. Helminthen-Infektion innerhalb von sechs Wochen vor Unterschrift der Einverständniserklärung, die nicht oder ohne Ansprechen mit <i>Standard-of-Care</i>-Therapie behandelt wurde

		18. Patienten mit Überempfindlichkeiten gegenüber jeglicher Biologika-Therapie in der Vorgeschichte 19. Patienten mit Immunkomplexerkrankungen in der Vorgeschichte 20. Patienten mit Krebserkrankungen in der Vorgeschichte - Die Studienteilnahme von Patienten mit Basalzellkarzinom, lokalem Plattenepithelkarzinom oder Gebärmutterhalskrebs ist möglich, sofern Remission erreicht und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde - Die Studienteilnahme von Patienten mit anderen malignen Erkrankungen ist möglich, sofern Remission erreicht und die kurative Therapie mindestens fünf Jahre vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde 21. Patienten mit einer zu behandelnden Tuberkuloseerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite. Die Einordnung erfolgt auf Basis der lokalen Leitlinien und <i>Standard-of-Care</i>-Therapien 22. Patienten mit einer Vorgeschichte von primären Immundefizienz-Erkrankungen inklusive eines positiven HIV Tests zur Screening-Visite oder unter antiretroviraler Therapie nach Aussage des Patienten oder medizinischer Dokumentation 23. Patienten mit einer Vorgeschichte von chronischem Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor Screening-Visite oder anderen, nach Meinung des Prüfarztes mit negativer Compliance assoziierten, Gegebenheiten 24. Patienten mit einer Vorgeschichte zu versuchtem Selbstmord oder signifikantem Selbstmordrisiko nach Meinung des Prüfarztes oder definiert durch die Antwort „Ja“ bei den Fragen Nummer 4 oder 5 zu Suizidgedanken bzw. Antwort „Ja“ zu suizidalem Verhalten im C-SSRS 25. Jede Störung inklusive, aber nicht limitiert auf: kardiovaskulär, gastrointestinal, hepatisch, renal, neurologisch, muskuloskelettal, infektiös, endokrin, metabolisch, hämatologisch, immunologisch, psychiatrisch oder schwere körperliche Beeinträchtigung die nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und daher: - Die Sicherheit des Patienten in der Studie gefährden kann - Die Ergebnisse oder deren Interpretation der Studie beeinflussen kann - Die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann 26. Klinisch signifikante Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung, Vitalparameter, EKG, Hämatologie, klinischen Chemie oder Urinanalyse während der Screening-Periode, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes auf Grund der Studienteilnahme einem Risiko aussetzen, die Ergebnisse der Studie beeinflussen oder die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken kann

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		27. Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) Werte $\geq$ 2-mal oberer Normalwert zum Zeitpunkt der Screening-Visite 28. Positive Ergebnisse der Serologie für HBsAg, HBsAb, HBcAb oder anti-HCV zum Zeitpunkt der Screening-Visite. Patienten mit positiven HBsAb können bei Vorlage einer Hepatitis B Impfung und negativer Serologie für HBsAg und HBcAb randomisiert werden. 29. Patienten, die nicht bereit sind vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 16 Wochen (fünf Halbwertszeiten) nach letztmaliger Gabe der Studienmedikation auf Blut- und/oder Plasmaspenden zu verzichten. 30. Gesetzlich eingewiesene Patienten 31. Schwangere oder stillende Frauen 32. Mitarbeiter der Prüfstelle oder Personen, die direkt an der Planung oder Durchführung der Studie beteiligt sind sowie deren unmittelbare Familienmitglieder
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	74 Studienzentren in sieben europäischen Ländern (Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Polen, Spanien, UK)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening-Phase (Wochen -6 bis 0): Ab spätestens Tag -14 vor Randomisierung verwenden alle Patienten mind. 2-mal täglich Emollentien. Die Screening-Phase enthält eine vierwöchige (systemische Therapien) bzw. zweiwöchige (topische PDE-4 Inhibitoren) Auswaschphase Behandlungsphase: Zu Baseline erfolgt eine 1:1 Randomisierung in die im folgenden genannten Behandlungsarme Tralokinumab Q2W: - Anfangsdosis von 600 mg Tralokinumab (4 mL), danach Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion. Placebo: - Anfangsdosis 4 mL, danach Verabreichung von Placebo Q2W als subkutane Injektion. Hintergrund und Begleittherapie: Die Hintergrundtherapie besteht aus der mindestens 2-mal täglichen Verwendung von Emollentien. Bei Benutzung von TCS sollen an diesen Stellen zeitgleich keine Emollentien verwendet werden. Zusätzlich tragen Patienten ab Baseline in beiden Behandlungsarmen die bereitgestellten TCS (Klassifizierung in Europa: Klasse III, US: Klasse 4) auf Bereiche mit aktiven Läsionen auf - Niedriger potente TCS oder TCI können für Körperbereiche verschrieben werden, für welche die Anwendung der bereitgestellten TCS nicht ratsam ist,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder für welche die dauerhafte Verwendung von TCS als nicht sicher angesehen wird - Die topische Therapie wird ausgesetzt, sobald eine Kontrolle der Läsionen erreicht ist. Die Dosisreduktion erfolgt dabei graduell. Die maximale Behandlungsdauer einer aktiven Läsion sollte drei Wochen nicht überschreiten. Rescue-Therapie: Als Rescue-Therapie stehen stärker potente TCS (Klassifikation: Europa: Klasse > III, US: Klasse <4) sowie systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und immunsuppressive Wirkstoffe wie Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Verfügung. Wenn möglich sollen Prüfarzte zunächst topische Therapien ausschöpfen, bevor systemische Wirkstoffe angewendet werden. - Bei Verwendung von topischen Rescue-Therapien (TCS Klasse >III, europäische Klassifizierung) wird die Gabe von Tralokinumab fortgesetzt - Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wird die Gabe von Tralokinumab ausgesetzt, kann jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes nach bis zu fünf Halbwertszeiten Wartezeit nach letztmaliger Rescue-Therapie Dosis wieder aufgenommen werden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte - Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA von 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA von 0 oder 1 zu Woche 26 - Veränderung des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des SCORAD zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline zu Woche 26 - Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 26 - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt - Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt - Veränderung des DLQI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des DLQI zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Anzahl UE • Vorliegen von ADA (Ja/Nein) Sonstige Endpunkte: • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16 • Veränderung des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Prozentuelle Veränderung des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 26 • Prozentuelle Veränderung des EASI zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Prozentuelle Veränderung des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Prozentuelle Veränderung des SCORAD zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des schlimmsten Juckreizes zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Prozentuale Veränderung des schlimmsten Juckreizes zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Veränderung des schlimmsten Juckreizes zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Prozentuale Veränderung des schlimmsten Juckreizes zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Prozentuale Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Prozentuale Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline im wöchentlichen Durchschnitt • Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes des SF-36 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes des SF-36 zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des POEM zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des POEM zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte in Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L VAS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Wertes der EQ-5D-5L VAS zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der HADS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der HADS zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit Verbesserung auf einen Wert < 8 Punkte in beiden HADS-Subskalen in Woche 16 • Anteil der Patienten mit Verbesserung auf einen Wert < 8 Punkte in beiden HADS-Subskalen in Woche 26 • Veränderung der HADS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (<i>Anxiety Score</i>) • Veränderung der HADS zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline (<i>Anxiety Score</i>) • Veränderung der HADS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (<i>Depression Score</i>) • Veränderung der HADS zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline (<i>Depression Score</i>) • Menge der verwendeten TCS bis Woche 16 • Menge der verwendeten TCS bis Woche 26 • Anzahl der Tage ohne Verwendung von topischen Therapien von Baseline bis Woche 16 • Anzahl der Tage ohne Verwendung von topischen Therapien von Baseline bis Woche 26

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 3, 15. Juni 2020 (<i>substantial</i>): • Zusätzlich zur bereits verankerten Operationalisierung diverser kontinuierlich erhobener Endpunkte (z. B. EASI, SCORAD) als „Veränderung zu Baseline“ wird zusätzlich die „Veränderung zu Baseline in Prozent“ zur besseren Analyse des Behandlungseffekts untersucht • Für den primären (binären) Wirksamkeitsendpunkt wurde die Rangfolge der Estimanden zur Analyse angepasst. Die Auswertung mittels „COVID-19 modified composite“ stellt nun die primäre Analyse dar, alle anderen Estimanden reihen sich dementsprechend dahinter ein („composite“ → „treatment policy“ → „hypothetical“) • Für kontinuierlich auszuwertende Endpunkte wurde folgende Rangfolge der Estimanden festgelegt: „hypothetical“ → „treatment policy“ → „COVID-19 modified composite“ • Da die COVID-19 Pandemie und die damit verbundene Möglichkeit einer Gabe der Studienmedikation im Heimgebrauch sowie einer Visite per Telefon/Video auch das Erfassen von unerwünschten Ereignissen beeinflussen kann wird zusätzlich eine Auswertung nach UE vor/nach Beginn der COVID-19 Pandemie vorgenommen. Amendment 1, 13. November 2018 (<i>substantial</i>) • Klarstellung wie AEs für Patienten erfasst werden, die an der ECZTEND Studie teilnehmen und bei denen sich Kontrollbesuche der beiden Studien überschneiden. Alle AE mit Entstehung vor dem finalen Kontrollbesuch der vorliegenden Studie [LP0162-1346, ECZTRA 7] werden auch in dieser berichtet. Anhaltende AE werden als medizinische Historie des Patienten in ECZTEND vermerkt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Ausgehend von einer Randomisierung von 250 Patienten im Verhältnis 1:1 in den Tralokinumab/Placebo Arm der Studie wurde eine Power von 99 % zur Detektion eines Unterschiedes der beiden Arme bei Ansprechraten von 40 % (Tralokinumab + TCS) und 15 % (Placebo + TCS) für den primären Endpunkt EASI75 zu Woche 16 errechnet. • Bei erwarteten Ansprechraten von 30 % (Tralokinumab + TCS) und 15 % (Placebo + TCS) für die Reduktion der Juckreiz-Symptomatik (Reduktion Worst-Daily-Pruritus-NRS ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt von Baseline zu Woche 16) erhält die Studie eine Power von mindestens 80 % einen Effekt im sekundären Endpunkt nachzuweisen. • Für alle Auswertungen wird ein 2-seitiges 5 % Signifikanzniveau verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales <i>Interactive-Response-Technology</i> -System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 (Tralokinumab + TCS / Placebo + TCS) und wird zudem nach vorheriger Ciclosporin Behandlung [Ja/Nein], Region [Deutschland/Europa] sowie Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] stratifiziert.
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	Zuteilung einer Patientennummer nach der Einwilligungserklärung und Randomisierung per zentralem <i>Interactive-Response-Technology</i> -System
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte per zentralem <i>Interactive-Response-Technology</i> -System
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Nein. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht verblindetem Personal verabreicht. Diese waren jedoch nicht an der Beurteilung/Auswertung oder sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt. c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten wurden subkutane Injektionen von Tralokinumab und Placebo im zweiwöchentlichen Rhythmus vorgenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Full-Analysis-Set (FAS):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Als FAS definiert waren alle zur Behandlung randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Safety-Analysis-Set (SAS): Als SAS definiert waren alle randomisierten Patienten die mit Studienmedikation behandelt wurden. <u>Primärer Endpunkt:</u> Als primärer Endpunkt war das Erreichen eines EASI75 zu Woche 16 definiert. Die Auswertung erfolgte über vier Estimanden: • Primärer Estimand: <i>COVID-19 modified composite</i> • Sekundärer Estimand: <i>composite</i> • Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i> • Quartärer Estimand: <i>hypothetical</i> Diese unterschieden sich vor allem in Hinblick auf die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation. Eine Übersicht dazu ist am Ende dieses Abschnittes, Seite 391 (Abbildung 22) zu finden. <u>Primärer Estimand: COVID-19 modified composite</u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten für EASI75 nach 16 Wochen ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation unter Berücksichtigung der COVID-19 Pandemie. • Unter normalen Umständen wird bei Non-Responder Imputation davon ausgegangen, dass das permanente Absetzen der Studienmedikation bzw. die Verwendung von Rescue-Therapie die fehlende Wirksamkeit der randomisierten Behandlung anzeigt. Daraus wird geschlossen, dass ein, mögliches, daraus folgendes Ansprechen nicht der randomisierten Behandlung zuzuschreiben ist. • Im Kontext der COVID-19 Pandemie ist diese Annahme jedoch nicht länger aufrecht zu erhalten, da eine externe Ursache zu Grunde liegt. So kann z. B. die Verwendung einer Rescue-Therapie notwendig werden, wenn auf Grund der Einschränkungen durch COVID-19 Pandemie (und trotz aller getroffenen Maßnahmen dies zu verhindern) die Studienmedikation für den Patienten nicht verfügbar ist, längere Behandlungspausen auftreten oder Endpunkte nicht erhoben werden können und damit Daten fehlen. • Demzufolge muss jeweils unterschieden werden, ob die genannten Events durch COVID-19 bedingt sind oder nicht. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der

		Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Jegliche fehlenden oder beobachteten Werte von Patienten nach dem patientenindividuellen Zeitpunkt der Beeinflussung durch die COVID-19 Pandemie (<i>subject-onset</i> COVID-19, S-O COVID-19) werden nicht verwendet. Stattdessen erfolgt eine Imputation unter der Annahme <i>Missing-at-Random</i> (MAR). ○ Die Imputation erfolgt dabei in zwei Schritten. Dazu werden zunächst 100 komplette Datensets bei schrittweiser Anwendung eines ANCOVA-Modells von Woche 2 bis Woche 16 mit MAR innerhalb der Behandlungen erstellt, wobei die verfügbaren Daten aller Patienten mit Ausnahme der nach permanentem Absetzen der Studienmedikation, Rescue-Therapie oder S-O COVID-19 aufgenommenen Daten genutzt werden. Im zweiten Schritt erfolgt die Non-Responder Imputation von nicht durch COVID-19 beeinflussten, relevanten Datenpunkten. Anschließend wird der Behandlungsunterschied für jedes der 100 Datensets mittels Mantel-Haenszel-Risikodifferenz, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4]) bestimmt. Die Effektschätzer und Standardfehler dieser Analysen werden mittels Rubin's Rule zusammengeführt. Im Anschluss werden die 95 % Konfidenzintervalle errechnet. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Tipping-Point-Analyse für fehlende Werte der Tralokinumab + TCS-Behandlung mit S-O COVID-19. Es wird untersucht wie weit von der MAR-Annahme in dieser Gruppe abgewichen werden muss um die Ergebnisse zu beeinflussen (z. B. von signifikant zu nicht signifikant). Dazu wird zu den in der primären Analyse beschriebenen 100 Datensets ein Korrekturfaktor (Δ) zu allen imputierten Werten der Tralokinumab + TCS Patienten addiert, deren Werte durch COVID-19 beeinflusst wurden, womit die Werte um Δ verschoben werden. Δ wird dabei von 0 (entspricht MAR) bis zum maximum der untersuchten Skala (z. B. EASI) verändert. Anschließend werden die Effektschätzer wie in der primären Analyse beschrieben errechnet. Der Tipping-Point ist mit demjenigen Wert von Δ erreicht, bei dem das Ergebnis von signifikant zu nicht signifikant wechselt. Die Bewertung des Tipping-Points erfolgt anschließend im klinischen Kontext.

		<u>Sekundärer Estimand: <i>composite</i></u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten für EASI75 nach 16 Wochen ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation, als ob die COVID-19 Pandemie nicht existiert. Es wird daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt, ob fehlende Werte oder Events durch COVID-19 beeinflusst wurden. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Der Wirksamkeitsunterschied zwischen den Behandlungen wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] berechnet. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Tipping-Point-Analyse, bei der Patienten im Tralokinumab + TCS-Arm mit fehlenden Werten zu Woche 16 weiterhin als Non-Responder gewertet werden, während fehlende Werte von Patienten unter Placebo + TC mittels Bernoulli Verteilung ersetzt werden. In dieser wird durch einen ansteigenden Korrekturfaktor der Anteil von Respondern im Placebo-Arm variiert. Der Tipping-Point ist erreicht, sobald sich das Ergebnis der primären Analyse von signifikant zu nicht signifikant ändert. Dieser Tipping-Point wird anschließend aus klinischer Sicht bewertet. <u>Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i></u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation, als ob die COVID-19 Pandemie nicht existiert. Es wird daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt, ob fehlende Werte oder Events durch COVID-19 beeinflusst wurden. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation innerhalb von 4 Gruppen, definiert durch aus der Randomisierung gegebener Studienmedikation und permanentem Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16 [Ja/Nein]. Innerhalb eines Behandlungsarm werden vorhandene Daten von Patienten, die permanent die Studienmedikation abgesetzt haben benutzt

		um fehlende Daten anderer Patienten mit permanentem Absetzen der Studienmedikation zu ersetzen. Entsprechend werden vorhandene Daten von weiterhin aktiven Teilnehmern der Studie verwendet, um fehlende Daten anderer aktiver Teilnehmer zu ersetzen. Dafür wird dieselbe Methode zur multiplen Imputation verwendet, die später für die primäre Analyse des „<i>hypothetical</i>“-Estimanden beschrieben wird. Da davon ausgegangen wird, dass nur wenige Patienten permanent die Studienmedikation absetzen, muss für diese ein modifiziertes Imputationsmodell verwendet werden, in das nur die vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und der Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] einfließen. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Entspricht der primären Analyse, des „<i>treatment policy</i>“-Estimanden, fehlende Werte ohne Bezug zu COVID-19 werden aber als Non-Responder imputiert. ○ Für den Fall, dass die Anzahl der Studienteilnehmer mit permanentem Absetzen der Studienmedikation, die aber an der Visite zu Woche 16 teilgenommen haben zu niedrig für das Imputationsmodell der primären Analyse ist wird die hier genannte Sensitivitätsanalyse zur primären Analyse des „<i>treatment policy</i>“-Estimanden. <u>Quartärer Estimand: <i>hypothetical</i></u> • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Die Imputation von fehlenden Werten erfolgt auf Basis der randomisierten Behandlungen mit einer MAR Annahme innerhalb der zwei Gruppen. Dazu werden fehlende Werte mittels Markov Chain Monte Carlo Methode ersetzt und 100 Kopien des Datensets generiert. Für jedes dieser Datensets erfolgt eine ANCOVA-Analyse, die auf den EASI-Wert zu Woche 2 gefittet wird. Das Model enthält den EASI-Baseline Wert als Kovariante sowie vorheriger Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] als Faktoren. Anschließend wird für jedes der Datensets fehlende EASI-Werte zu Woche 4 nach dem gleichen Schema imputiert, wobei EASI-Baseline Wert sowie der EASI-Wert zu Woche 2 als Kovariante und Vorherige

		Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein], Region [Deutschland/Europa] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] als Faktoren einfließen. Dieses Schrittweise Vorgehen wird anschließend für alle weiteren Wochen wiederholt, wobei jeweils die EASI-Werte der zwei vorangegangenen Zeitpunkte und Baseline EASI als Kovarianten sowie vorheriger Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] als Faktoren einfließen. Die binäre Auswertung nach EASI75 erfolgt im Anschluss auf diesen imputierten Werten. ○ Anschließend wird der Behandlungsunterschied für jedes der 100 Datensets mittels Mantel-Haenszel-Risikodifferenz, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] bestimmt. Die Effektschätzer und Standardfehler dieser Analysen werden mittels Rubin's Rule zusammengeführt. Im Anschluss werden die 95 % Konfidenzintervalle errechnet. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass fehlende Daten für Patienten mit Tralokinumab + TCS-Behandlung auf Basis des Placebo + TCS-Arms ersetzt werden, anstatt MAR anzunehmen. Die Imputation erfolgt mittels <i>Pattern Mixture Model</i>, in dem fehlende Daten beider Studienarme auf Basis des Placebo + TCS-Arms mit einem sogenannten <i>Copy-Reference</i>-Ansatz. Das restliche, schrittweise Vorgehen zur multiplen Imputation entspricht der primären Analyse des <i>hypothetical</i>-Estimanden. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die sekundäre Endpunkte sollen den Einfluss der Tralokinumab + TCS Behandlung im Vergleich zu Placebo + TCS zwischen Baseline und 16 bzw. 26 Wochen auf die Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> ≥ 4 Punkte im wöchentlichen Durchschnitt, Veränderungen der Werte von SCORAD und DLQI, IGA 0/1 sowie EASI75 (zu Woche 26) erfassen. Die Analysen wurden mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt. EASI75 zu Woche 26 wird als binärer Endpunkt analog zur beschriebenen Auswertung des primären Endpunkts ausgewertet, wobei der jeweilige Imputationsalgorithmus bis Woche 26 angewendet wird. Der binäre Endpunkt zur Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes NRS (wöchentlicher Durchschnitt) ≥ 4 Punkte zu

		Woche 16/26 wird ebenfalls mit den zum primären Endpunkt beschriebenen Methoden und Vorgaben analysiert. Entsprechend werden in den Modellen die jeweiligen Werte der Juckreizes NRS anstatt des EASI verwendet und es gehen nur Patienten mit Werten ≥ 4 Punkte zu Baseline in die Analyse ein. Der binäre Endpunkt IGA 0/1 wird analog zum primären Endpunkt ausgewertet, wobei veränderte Imputationsalgorithmen für den primäre, tertiären und quartären Estimanden verwendet werden. Dieser basiert auf multipler Imputation der zu Grunde liegenden 5-Punkte IGA-Skala innerhalb der nach Behandlungsarm getrennten Gruppen, wobei MAR innerhalb jedes Arms angenommen wird. <u>Kontinuierliche Endpunkte:</u> Die kontinuierlichen, sekundären, Endpunkte zur Änderung der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16/26 werden mit den folgenden Analysen ausgewertet: <u>Primärer Estimand: <i>hypothetical</i></u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16/26 mit der Annahme, dass alle Patienten dem Behandlungsschema folgen (keine Rescue-Medikation und kein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16), als ob die COVID-19 Pandemie nicht existiert. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Fehlende Werte bis Woche 16/26 werden mittels <i>Repeated Measurements Model</i> (Änderung [SCORAD/DLQI] = Treatment*Week + Baseline-Wert [SCORAD/DLQI]*Week + Region + Baseline IGA) ersetzt, wobei von einem MAR-Szenario ausgegangen wurde. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Imputation von fehlenden Werten mittels <i>Pattern-Mixture-Model</i> auf Basis des Placebo + TCS-Arms. Die Imputation erfolgt analog zur bereits beschriebenen primären Analyse des „<i>hypothetical</i>“-Estimanden einer binären Operationalisierung mittels Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode, wobei zusätzlich die Region [Deutschland/Europa] als Faktor ins Modell einfließt. <u>Sekundärer Estimand: <i>treatment policy</i></u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und DLQI von Baseline zu Woche 16/26, unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und

		dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation, als ob die COVID-19 Pandemie nicht existiert. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Die Imputation fehlender Werte erfolgt analog zur bereits beschriebenen primären Analyse des „<i>treatment policy</i>“-Estimanden einer binären Operationalisierung in vier Gruppen. ○ Die Imputation für weiterhin an der Studie teilnehmenden Patienten erfolgt analog zur primären Analyse des quartären Estimanden für binäre Endpunkte ○ Die Imputation für Patienten, die dauerhaft die Studienmedikation abgesetzt haben wird auf Grund der zu erwartenden niedrigeren Patientenzahlen mit einem einfacheren Model, basierend auf früherer Region [Deutschland/Europa], vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] sowie dem jeweiligen Baseline Wert des Endpunkts modelliert. Je nach Anzahl der Patienten in den Strata können einzelne Faktoren in der genannten Reihenfolge verworfen werden. • Sensitivitätsanalyse 1: ○ Imputation von fehlenden Werten mittels Pattern Mixture Model auf Basis des Placebo + TCS-Arms per <i>Copy-Reference</i>-Ansatz. <u>Tertiärer Estimand: COVID-19 modified composite</u> Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Veränderung zu Baseline nach 16/26 Wochen ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation und unter Berücksichtigung der COVID-19 Pandemie. • Primäre Analyse: ○ Die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. permanentem Absetzen der Studienmedikation und im Kontext der COVID-19 Pandemie ist Abbildung 22, Seite 391 zu entnehmen. ○ Die Imputation von fehlenden Werten erfolgt mittels MAR, wobei die Methodik der primären Analyse des primären Estimanden für binäre Endpunkte verwendet wird. <u>Weitere Endpunkte:</u> Alle weiteren, binären Endpunkte (EASI90, Verbesserung DLQI und POEM um jeweils ≥ 4 Punkte werden wie für die primäre

		Analyse des primären und sekundären Estimanden für den primären Endpunkt zu Woche 16 und 26 ausgewertet. Alle weiteren, kontinuierlichen Endpunkte werden, wie für die primäre Analyse des primären und sekundären Estimanden für kontinuierliche sekundäre Endpunkte beschrieben, zu Woche 16 und 26 ausgewertet. <u>Patienteberichtete Endpunkte (Patient-reported outcomes, PRO):</u> Folgende PROs werden erfasst und ausgewertet: • <i>Eczema-related-Sleep-NRS.</i> • <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS.</i> • <i>Average-Daily-Pruritus-NRS.</i> • POEM • DLQI • EQ-5D-5L • HADS • SF-36 Im eDiary erfasste Werte auf täglicher Basis (<i>Eczema-related-Sleep-NRS</i>, <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>) werden innerhalb der Behandlungsgruppen über die Zeit zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben. POEM, DLQI, EQ-5D-5L, SF-36 und HADS wurden auf Basis der Behandlungsgruppen und Visiten zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Die Reduktion des Juckreizes ≥ 4 Punkte (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt) vom Baseline Wert zu Woche 2 wurde innerhalb der Behandlungsgruppen zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des primären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. In den Subgruppen von Patienten mit Baseline Werten ≥ 8 Punkte in den Angst- oder Depressionssubskalen des HADS wurde der Anteil an Patienten mit beiden Subskalen < 8 Punkten zu Woche 16 innerhalb der Behandlungsgruppen zusammengefasst und, wie für die primäre Analyse des primären Estimanden des primären Endpunkts beschrieben, ausgewertet. Die Veränderung des Baseline Wertes zu Woche 16 für <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt, HADS, POEM, SF-36 und EQ-5D-5L wird innerhalb der Behandlungsgruppen und, soweit möglich, geografischer Region zusammengefasst. Für die <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> wird der Mittelwert der sieben Tage vor Randomisierung als Baseline Wert verwendet. <u>Sicherheitsanalyse:</u> Zur Darstellung des Sicherheitsprofils von Tralokinumab werden die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen als zusätzliche sekundäre Endpunkte analysiert. Die Codierung von UE erfolgt mittels MedDRA-Terminologie und wird nach SOC/PT dargestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																														
		Es wird die Anzahl von treatment-emergent UE, Todesfällen, SUE, Studienabbruch auf Grund eines UE, therapieausgelöste UE und schweren UE dargestellt. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SUE und zu Studienabbrüchen führende AE separat dargestellt. Im Kontext der COVID-19 Pandemie und der damit verbundenen Möglichkeit einer Heimanwendung der Studienmedikation mit Telefon/Video-Visite könnte das Erfassen von UE beeinträchtigt werden. Daher werden separate Auswertungen vor/nach S-O COVID-19 durchgeführt. Zusätzlich wurden Vitalparameter und diverse Laborparameter ermittelt und dargestellt. <u>Anti-drug-antibodies:</u> Zur Darstellung des Sicherheitsprofils von Tralokinumab wurde das Vorliegen von ADA als zusätzlicher sekundärer Endpunkt eingeschlossen. Dabei wurden positiver und negativer ADA Status, zusammengefasst nach Behandlungsarm mittels deskriptiver Statistik beschrieben.																																																																																														
Panel 13: Handling of intercurrent events and missing data in the primary analysis of estimands <table><tr><th></th><th></th><th colspan="4">Binary endpoints</th><th colspan="3">Continuous endpoints</th></tr><tr><th>First prior intercurrent event</th><th>Missing or observed data</th><th>COVID-19 modified composite</th><th>Composite</th><th>treatment policy</th><th>hypothetical</th><th>hypothetical</th><th>treatment policy</th><th>COVID-19 modified composite</th></tr><tr><td rowspan="2">Rescue treatment</td><td>Missing data</td><td>Non-response</td><td>Non-response</td><td>Event ignored¹</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>Event ignored¹</td><td>WOCF</td></tr><tr><td>Observed data</td><td>Non-response</td><td>Non-response</td><td>Event ignored¹</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>Event ignored¹</td><td>WOCF</td></tr><tr><td rowspan="2">Permanent discontinuation of IMP</td><td>Missing data</td><td>Non-response</td><td>Non-response</td><td>MI – discontinued</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>MI – discontinued</td><td>WOCF</td></tr><tr><td>Observed data</td><td>Non-response</td><td>Non-response</td><td>Used</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>Used</td><td>WOCF</td></tr><tr><td rowspan="2">Subject-onset of the COVID-19 pandemic</td><td>Missing data</td><td>MI</td><td>Event ignored²</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td></tr><tr><td>Observed data</td><td>MI</td><td>Event ignored²</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td></tr><tr><td rowspan="3">No prior intercurrent event</td><td>Missing data not due to the COVID-19 pandemic</td><td>Non-response</td><td>Non-response</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td></tr><tr><td>Missing data due to the COVID-19 pandemic</td><td>MI</td><td>Non-response</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td><td>Not used</td><td>MI – not discontinued</td><td>MI</td></tr><tr><td>Observed data</td><td>Used</td><td>Used</td><td>Used</td><td>Used</td><td>Used</td><td>Used</td><td>Used</td></tr></table> Abbreviations: COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; IMP = investigational medicinal product; MI = multiple imputation; MI – discontinued = MI method using only retrieved data at Week 16 / Week 26 from discontinued subjects; MI – not discontinued = stepwise MI method using data from not discontinued subjects.; WOCF = Worst observation carried forward. 1) Rescue treatment is ignored as an intercurrent event in the treatment policy estimands. 2) Subject-onset of the COVID-19 pandemic is ignored as an intercurrent event in the composite estimand. Abbildung 22: Handhabung von fehlenden und beobachteten Werten mit und ohne COVID-19 Kontext durch die verschiedenen Estimanden Quelle: [82]					Binary endpoints				Continuous endpoints			First prior intercurrent event	Missing or observed data	COVID-19 modified composite	Composite	treatment policy	hypothetical	hypothetical	treatment policy	COVID-19 modified composite	Rescue treatment	Missing data	Non-response	Non-response	Event ignored ¹	MI	Not used	Event ignored ¹	WOCF	Observed data	Non-response	Non-response	Event ignored ¹	MI	Not used	Event ignored ¹	WOCF	Permanent discontinuation of IMP	Missing data	Non-response	Non-response	MI – discontinued	MI	Not used	MI – discontinued	WOCF	Observed data	Non-response	Non-response	Used	MI	Not used	Used	WOCF	Subject-onset of the COVID-19 pandemic	Missing data	MI	Event ignored ²	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI	Observed data	MI	Event ignored ²	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI	No prior intercurrent event	Missing data not due to the COVID-19 pandemic	Non-response	Non-response	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI	Missing data due to the COVID-19 pandemic	MI	Non-response	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI	Observed data	Used	Used	Used	Used	Used	Used	Used
		Binary endpoints				Continuous endpoints																																																																																										
First prior intercurrent event	Missing or observed data	COVID-19 modified composite	Composite	treatment policy	hypothetical	hypothetical	treatment policy	COVID-19 modified composite																																																																																								
Rescue treatment	Missing data	Non-response	Non-response	Event ignored ¹	MI	Not used	Event ignored ¹	WOCF																																																																																								
	Observed data	Non-response	Non-response	Event ignored ¹	MI	Not used	Event ignored ¹	WOCF																																																																																								
Permanent discontinuation of IMP	Missing data	Non-response	Non-response	MI – discontinued	MI	Not used	MI – discontinued	WOCF																																																																																								
	Observed data	Non-response	Non-response	Used	MI	Not used	Used	WOCF																																																																																								
Subject-onset of the COVID-19 pandemic	Missing data	MI	Event ignored ²	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI																																																																																								
	Observed data	MI	Event ignored ²	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI																																																																																								
No prior intercurrent event	Missing data not due to the COVID-19 pandemic	Non-response	Non-response	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI																																																																																								
	Missing data due to the COVID-19 pandemic	MI	Non-response	MI – not discontinued	MI	Not used	MI – not discontinued	MI																																																																																								
	Observed data	Used	Used	Used	Used	Used	Used	Used																																																																																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll sind folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert: • Alter [$< 65/\geq 65$] • Region [Deutschland/Europa] • Geschlecht [m/w] • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] • Vorherige Behandlung mit Ciclosporin [Ja/Nein]																																																																																														
Resultate																																																																																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Tralokinumab Q2W + TCS: a) 140 b) 138 c) 125 (Woche 26 unter Behandlung abgeschlossen) Placebo + TCS: a) 137 b) 137 c) 120 (Woche 26 unter Behandlung abgeschlossen)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieneintritt des ersten Patienten: 13.12.2018 Studienaustritt des letzten Patienten: 28.09.2020 Datenbankschluss: 30.10.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

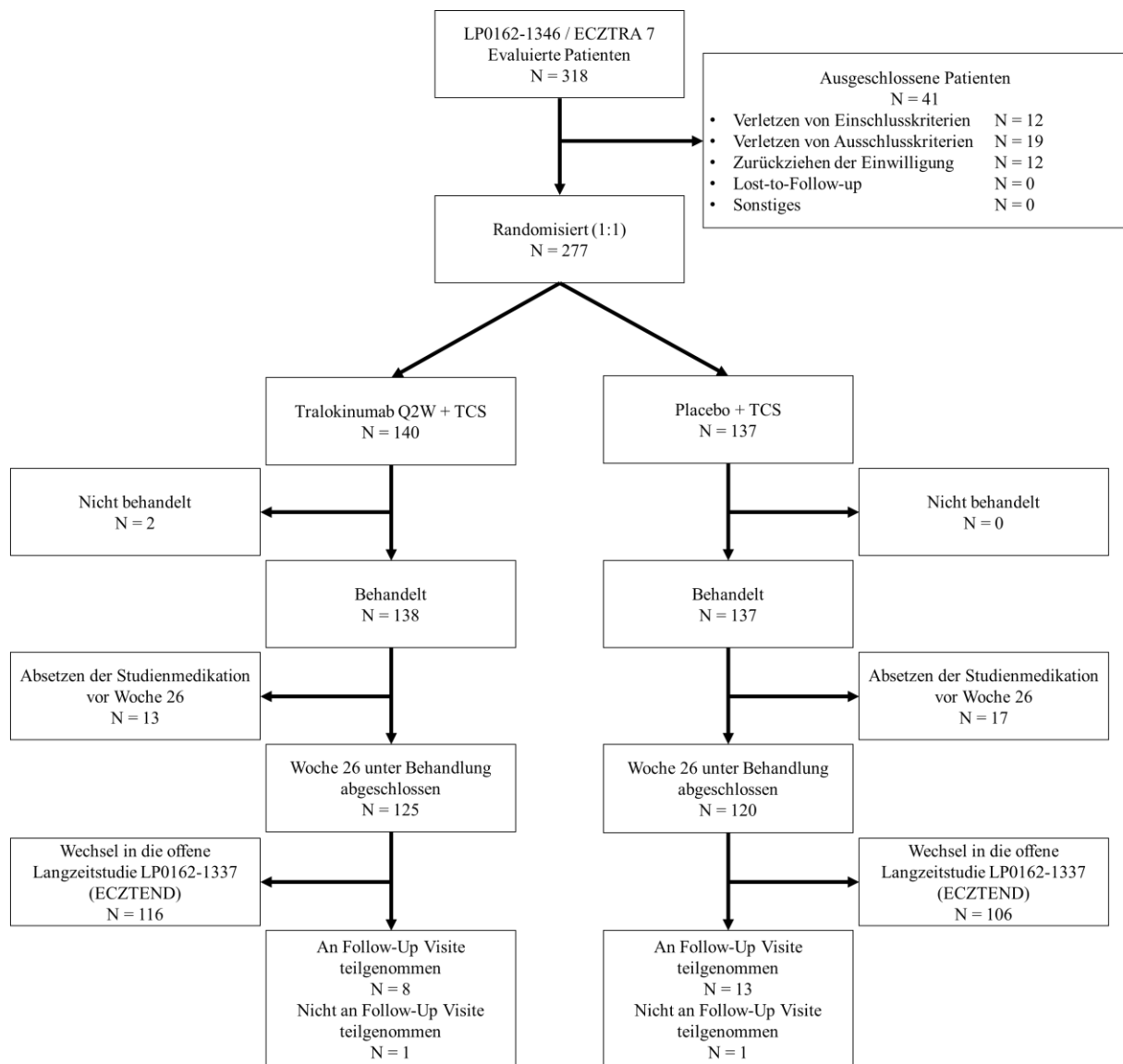


Abbildung 23: Flow-Chart für die Behandlungsphase der Studie ECZTRA 7 (LP0162-1346) Q2W: einmal alle 2 Wochen

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

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

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

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

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ECZTRA 3 (LP0162-1339)

Studie: ECZTRA 3 (LP0162-1339)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical trial report - LP0162-1339 Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab trial no. 3) Version 1.0 Final vom 18.02.2020	CTR [84]
Updated Clinical Trial Protocol - LP0162-1339 Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab trial no. 3) Version 4.0 vom 29.08.2020	CTP [81]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels zentralem *Interactive Web Response System*.

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:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels zentralem *Interactive Web Response System*.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Patienten waren die gesamte Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Einschätzung/Beurteilung des Patienten für die spezifizierten Endpunkte erfolgte durch einen verblindeten Prüfarzt. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht-verblindetem Personal verabreicht. Dieses war jedoch nicht an der Beurteilung/Auswertung oder der sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt. Aus diesem Grund ist kein erhöhtes Verzerrungspotential anzunehmen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: EASI****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: SCORAD**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: Worst-Daily-Pruritus-NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 92,7 % (Tralokinumab + TCS: Median: 93,3 %, Min: 88,5 %; Placebo + TCS: Median: 92,1 %, Min: 88,9 %) und eine maximale Differenz von 3,6 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: Eczema-related-Sleep-NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den

Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 92,7 % (Tralokinumab + TCS: Median: 93,3 %, Min: 88,5 %; Placebo + TCS: Median: 92,1 %, Min: 88,9 %) und eine maximale Differenz von 3,6 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: SCORAD-VAS für Schlafstörungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 96,8 % (Tralokinumab + TCS: Median: 96,4 %, Min: 93,3 %; Placebo + TCS: Median: 96,8 %, Min: 93,7 %) und eine maximale Differenz von 2,4 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: POEM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 95,6 % (Tralokinumab + TCS: Median: 96,0 %, Min: 90,1 %; Placebo + TCS: Median: 95,2 %, Min: 91,3 %) und eine maximale Differenz von 3,2 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: EQ-5D-5L

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 94,6 % (Tralokinumab + TCS: Median: 94,0 %, Min: 90,1 %; Placebo + TCS: Median: 95,2 %, Min: 92,1 %) und eine maximale Differenz von 2,0 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 96,0 % (Tralokinumab + TCS: Median: 96,0 %, Min: 90,1 %; Placebo + TCS: Median: 96,0 %, Min: 92,1 %) und eine maximale Differenz von 2,8 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: symptomatischer Schub**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten der Studie mussten die bisherige Medikation zwei (topische) bzw. vier Wochen (systemische Therapie) vor Baseline absetzen (auswaschen), um einen unverzerrten Wert zu Studienbeginn zu erreichen. Ab Baseline wurden die Patienten dann mit einem zunächst standardisierten, und im weiteren Verlauf patientenindividuell optimierten, Therapieregime behandelt. Dennoch entsteht so bis zum Ansprechen von Tralokinumab bzw. der Begleittherapie eine kurze Phase die insbesondere den Endpunkt des symptomatischen Schubes verzerren kann, da im Einzelfall möglicherweise eine intensivere Therapie zur Schubvermeidung erforderlich gewesen wäre.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Patienten der Studie mussten die bisherige Medikation zwei (topische) bzw. vier Wochen (systemische Therapie) vor Baseline absetzen (auswaschen), um einen unverzerrten Wert zu Studienbeginn zu erreichen. Ab Baseline wurden die Patienten dann mit einem zunächst standardisierten, und im weiteren Verlauf patientenindividuell optimierten, Therapieregime behandelt. Dennoch entsteht so bis zum Ansprechen von Tralokinumab bzw. der Begleittherapie eine kurze Phase die insbesondere den Endpunkt des symptomatischen Schubes verzerren kann, da im Einzelfall möglicherweise eine intensivere Therapie zur Schubvermeidung erforderlich gewesen wäre. Daher ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Sets. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Studie: LP0162-1346 (ECZTRA 7)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical trial report - LP0162- 1346 Tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral Ciclosporine A ECZTRA 7 (ECZema TRAlokinumab trial no. 7) Version 1.0 Final vom 04.03.2021	CTR [89]
Updated Clinical Trial Protocol - LP0162- 1346 Tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral Ciclosporine A ECZTRA 7 (ECZema TRAlokinumab trial no. 7) Version 4.0 vom 15.06.2020	CTP [82]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels zentralem *Interactive Web Response System*.

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:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels zentralem *Interactive Web Response System*.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Patienten waren die gesamte Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Einschätzung/Beurteilung des Patienten für die spezifizierten Endpunkte erfolgte durch einen verblindeten Prüfarzt. Da Tralokinumab und Placebo auf Grund der Viskosität und optischer Eigenschaften unterscheidbar waren, wurde die Medikation von nicht-verblindetem Personal verabreicht. Dieses war jedoch nicht an der Beurteilung/Auswertung oder der sonstigen Verwaltung der Patienten beteiligt. Aus diesem Grund ist kein erhöhtes Verzerrungspotential anzunehmen.

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:

Die Durchführung der Studie fiel teilweise in den Zeitraum der COVID-19 Pandemie. Um den Einfluss dieses außergewöhnlichen Ereignisses auf die Studiendurchführung sowie deren Ergebnisse so gering wie möglich zu halten wurden wie beschrieben (Anhang 4-E) zwei Addenda sowie ein Amendment ins Studienprotokoll eingefügt, die verschiedene Anpassungen an den Studienprozeduren und der statistischen Auswertung nach sich ziehen. Die Analyse der Studiendaten mittels „COVID-19 modified composite“-Estimanden ergibt mit den übrigen Estimanden vergleichbare Werte. Somit beeinflusst die COVID-19 Pandemie die Analyse der Wirksamkeit der Studie ECZTRA 7 nicht wesentlich. Daher gibt es keine Hinweise auf nicht berücksichtigte, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: EASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: SCORAD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: Worst-Daily-Pruritus-NRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 89,1 % (Tralokinumab + TCS: Median: 89,1 %, Min: 81,2 %; Placebo + TCS: Median: 89,8 %, Min: 81,8 %) und eine maximale Differenz von 6,4 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: Eczema-related-Sleep-NRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 89,1 % (Tralokinumab + TCS: Median: 89,1 %, Min: 81,2 %; Placebo + TCS: Median: 89,8 %, Min: 81,8 %) und eine maximale Differenz von 6,4 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: SCORAD-VAS für Schlafstörungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 92,4 % (Tralokinumab + TCS:

Median: 92,4 %, Min: 82,6 %; Placebo + TCS: Median: 92,7 %, Min: 78,1 %) und eine maximale Differenz von 6,7 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: POEM**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 89,9 % (Tralokinumab + TCS: Median: 89,9 %, Min: 79,0 %; Placebo + TCS: Median: 89,8 %, Min: 74,5 %) und eine maximale Differenz von 4,5 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: EQ-5D-5L**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 89,1 % (Tralokinumab + TCS: Median: 88,4 %, Min: 78,3 %; Placebo + TCS: Median: 89,8 %, Min: 75,2 %) und eine maximale Differenz von 3,5 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Für den genannten patientenberichteten Endpunkt wurden alle Daten nahezu vollständig erfasst und es gibt kaum Abweichungen in den Rücklaufquoten der Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 90,6 % (Tralokinumab + TCS: Median: 91,3 %, Min: 80,4 %; Placebo + TCS: Median: 89,8 %, Min: 74,5 %) und eine maximale Differenz von 5,9 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Sets. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es zur korrekten Umsetzung der patientenindividuellen Vergleichstherapie notwendig, alle Werte wie beobachtet in die Analyse einzubeziehen. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Maßgeblich für das Verzerrungspotential eines patientenberichteten Endpunkts sind neben den oben bereits ausgeführten Aspekten die allgemeinen Rücklaufquoten sowie deren Differenz zwischen den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch für den genannten Endpunkt bis zu Woche 16 im Median Rücklaufquoten von 90,2 % (Tralokinumab + TCS: Median: 87,7 %, Min: 81,2 %; Placebo + TCS: Median: 90,6 %, Min: 80,3 %) und eine maximale Differenz von 5,0 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Safety-Analysis-Sets. Da die Daten nahezu vollständig erfasst wurden und Patienten in beiden Armen der gleichen Beobachtungsdauer unterlagen kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, 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:
