

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tralokinumab (Adtralza®)*

LEO Pharma GmbH

## **Modul 4 B**

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	14
4.2 Methodik .....	21
4.2.1 Fragestellung .....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	71
4.3.1.3.1 Morbidität: EASI .....	74
4.3.1.3.1.1 EASI75 .....	76

4.3.1.3.1.2	EASI90 .....	77
4.3.1.3.1.3	Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline.....	78
4.3.1.3.1.4	Ergänzende Analysen: EASI75 und EASI90 .....	81
4.3.1.3.2	Morbidität: SCORAD .....	83
4.3.1.3.2.1	SCORAD75 .....	84
4.3.1.3.2.2	Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline .....	85
4.3.1.3.2.1	Ergänzende Analysen: SCORAD75 .....	88
4.3.1.3.3	Morbidität: Juckreiz .....	90
4.3.1.3.3.1	Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	91
4.3.1.3.3.2	Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	92
4.3.1.3.3.3	Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) .....	93
4.3.1.3.3.4	Ergänzende Analysen: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte bzw. $\geq 3$ Punkte .....	97
4.3.1.3.4	Morbidität: Schlafstörungen.....	99
4.3.1.3.4.1	Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt).....	100
4.3.1.3.5	Morbidität: POEM .....	105
4.3.1.3.5.1	Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline .....	106
4.3.1.3.5.2	Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline .....	107
4.3.1.3.5.3	Ergänzende Analysen: Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte ..	111
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CDLQI.....	113
4.3.1.3.6.1	Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1 .....	115
4.3.1.3.6.2	Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline .....	115
4.3.1.3.6.3	Ergänzende Analysen: CDLQI 0/1 .....	119
4.3.1.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse.....	121
4.3.1.3.7.1	Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.....	124
4.3.1.3.7.2	Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse .....	124
4.3.1.3.7.3	Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	126
4.3.1.3.7.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	127
4.3.1.3.7.5	Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	129
4.3.1.3.7.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	130
4.3.1.3.7.7	Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen.....	131
4.3.1.3.7.8	Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT.....	131
4.3.1.3.7.9	Ergänzende Analysen: UE im Rahmen der fortgesetzten Behandlungshase sowie der offenen Behandlungsphase bis Woche 52 (ECZTRA 6).....	132
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	134
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	139
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	139
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	139
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	139

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	140
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	140
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	140
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	142
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	142
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	142
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	143
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	143
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	144
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	144
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	145
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	145
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	146
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	146
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	147
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	147
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	147
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	148
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	149
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	149
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	149
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	159
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	159
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	159
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	160
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	160
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	160
4.6	Referenzliste.....	162
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>168</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>172</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>175</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>176</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>183</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>206</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	17
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	18
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	19
Tabelle 4-4: Definierte Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung....	22
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika zu Baseline) .....	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte: Erkrankungen des atopischen Formenkreises und weitere Hauterkrankungen) .....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorthapien) .....	63
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Medikation) .....	64
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für den Studienabbruch) .....	65
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „EASI“ .....	74

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EASI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	77
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	79
Tabelle 4-24: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 in der fortgesetzten und offenen Behandlungshase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	81
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „SCORAD“ .....	83
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SCORAD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	84
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	86
Tabelle 4-29: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 in der fortgesetzten und offenen Behandlungshase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Juckreiz“ .....	90
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Juckreiz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	94
Tabelle 4-35: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte bzw. $\geq 3$ Punkte im wöchentlichen Durchschnitt in der fortgesetzten und offenen Behandlungshase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	97
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Schlafstörungen“ .....	99
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlafstörungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99

Tabelle 4-38: 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 6) .....	101
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „POEM“ .....	105
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „POEM“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	108
Tabelle 4-43: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte in der fortgesetzten und offenen Behandlungshase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	111
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „CDLQI“ .....	113
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDLQI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	115
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	116
Tabelle 4-48: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1 in der fortgesetzten und offenen Behandlungshase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	119
Tabelle 4-49: Operationalisierung der Endpunkte für Sicherheit und unerwünschte Ereignisse .....	121
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit und unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	124
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	124
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	125
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	126
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .	127
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	128

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	129
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	130
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6).....	131
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	131
Tabelle 4-61: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungshase sowie der offenen Behandlungsphase bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6) .....	132
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	135
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECZTRA 6 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“ und „Geografische Region“ .....	137
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	140
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	140
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	141
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	141
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	141
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	143
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	144
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	144
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	145
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	147
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-75: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	152
Tabelle 4-76: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	153

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 .....	154
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	159
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334) .....	184
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334).....	207

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 6 (nach [3]).....	66
Abbildung 4-3: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg .....	96
Abbildung 4-4: Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg.....	103
Abbildung 4-5: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg.....	110
Abbildung 4-6: Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg.....	118
Abbildung 4-7: Flow-Chart für die initiale Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334) .....	203
Abbildung 4-8: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334) .....	204
Abbildung 4-9: Flow-Chart für die offene Behandlungsphase für Patienten aus der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334).....	205

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i> / (von atopischer Dermatitis betroffene) Körperoberfläche
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CDLQI 0/1	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CsA	Ciclosporin (synonym Ciclosporin A)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
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>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</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>
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
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
NRS	Numerische Rating-Skala
OCS	<i>Oral Corticosteroids</i> / Orale Glukokortikoide
OR	Odds Ratio
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
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
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
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
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

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [1, 2].

Die Bewertung soll im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der patientenrelevanten Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidity“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) erfolgen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI)) bestimmt [2].

##### Datenquellen

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde die Studie ECZTRA 6 identifiziert [3], die Tralokinumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1], untersucht. Da es sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie handelt, liegt somit keine direkt vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Dupilumab vor.

Weiterhin erfüllt weder die Studie ECZTRA 6 noch die potentielle Vergleichsstudie AD-1526 zu Dupilumab *formal* die – gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren in dieser Indikation – geforderte Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen [4]. Somit ist auch kein indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab nach 24 Wochen möglich (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.6) [5].

Da zudem keine direkt vergleichenden klinischen Studien von Tralokinumab gegenüber Dupilumab an erwachsenen Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> mit mittelschwerer bis schwerer

---

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

atopischer Dermatitis vorliegen, ist auch ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall nicht möglich [6].

In diesem Dossier wird daher die Studie ECZTRA 6 als beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt und für die Ableitung eines medizinischen Nutzens herangezogen. Die primäre Datenquelle der Studie ECZTRA 6 stellt dabei 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 in der hier vorliegenden Indikation 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 wird die Studie ECZTRA 6 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)

#### ***Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)

#### ***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 entsprechende Subgruppenanalysen bestätigt.

**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 im hier vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Dennoch wird in diesem Dossier die Studie ECZTRA 6 als beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Nach der initialen Behandlungsphase von 16 Wochen wurden die Patienten in Abhängigkeit ihres klinischen Ansprechens re-randomisiert und bis Woche 52 behandelt.

Im Rahmen einer Rescue-Medikation war zusätzlich die Anwendung von TCS/TCI bzw. auch eine systemische Therapie möglich: So erhielten die Patienten entsprechend dem in der deutschen Leitlinie enthaltenen Stufenschema [7] in der Studie ECZTRA 6 zunächst eine Basistherapie bestehend aus Emollientien. Beim Aufflammen von Ekzemen wurden die jugendlichen Patienten dann, entsprechend der klinischen Praxis, mit TCS therapiert [7]. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die topische Behandlung konnte, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes, eine systemische Therapie eingesetzt werden. Somit kommt die Vergleichstherapie in der Studie ECZTRA 6 der Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes aus topischer und systemischer Therapie nach.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 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 den kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 4-2) sowie die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte (Tabelle 4-3). Die Validität dieser Ergebnisse wird durch entsprechende Subgruppenanalysen untermauert, die keine Hinweise auf Effektmodifikationen hinsichtlich geografischer und krankheitsspezifischer Parameter ergeben.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] <sup>1</sup>	p-Wert <sup>1</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b>		
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
<b>Morbidität</b>		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,9 [1,17; 2,99]	0,0075
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	3,1 [1,38; 7,04]	0,0035
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	7,3 [1,72; 31,34]	0,0012
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,9 [1,11; 3,21]	0,0141
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,87; 1,93]	0,2017
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,6 [1,22; 2,03]	0,0002
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1	2,0 [0,85; 4,81]	0,1060
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.		
<sup>1</sup> Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.		
CDLQI 0/1: <i>Children's 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; 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		

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-6,97 [-10,2; -3,75] < 0,001	-0,53 [-0,83; -0,23]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-13,37 [-18,4; -8,38] < 0,001	-0,67 [-0,96; -0,37]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,87 [-1,48; -0,27] 0,005	-0,36 [-0,67; -0,05]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep</i> -NRS im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,83 [-1,48; -0,18] 0,013	-0,31 [-0,62; -0,01]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-4,44 [-6,31; -2,57] < 0,001	-0,59 [-0,89; -0,28]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline	-2,21 [-3,59; -0,83] 0,002	-0,33 [-0,63; -0,03]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; 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>		

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] <sup>1</sup>	p-Wert <sup>1</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94		
<b>Mortalität</b>		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,05 [0,84; 1,30]	0,6720
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,63]	0,0918
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	-	-
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>		
AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)	1,92 [0,38; 9,74]	0,4317
AESI: Eczema herpeticum	-	0,3173
AESI: Maligne Erkrankungen	-	-
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern	1,02 [0,15; 7,10]	0,9829
<sup>1</sup> Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis		

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie im Rahmen dieses Dossiers dargelegt, kann in Anbetracht der verfügbaren Evidenz ein Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden. Allerdings demonstriert die hier vorgelegte Studie ECZTRA 6 den medizinischen Nutzen von Tralokinumab bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Unter Tralokinumab erreichen die jugendlichen Patienten eine deutliche Verbesserung der Morbidität, insbesondere im Hinblick

auf eine spürbare Reduktion der Hautsymptomatik und weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie einen Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt führt Tralokinumab damit bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Linderung der Erkrankung. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus, was insbesondere in dieser vulnerablen Patientenpopulation von größter Relevanz ist.

Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung nun auch für jugendliche Patienten die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann wie bei den Erwachsenen auch bei jugendlichen Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [1]. Diese Option führt, bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Lange Zeit standen insbesondere für jugendliche Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die mit einer topischen Therapie keine ausreichende Symptomreduktion erreichten, als einzige zugelassene systemische Therapieoptionen orale Glukokortikoide (*Oral Corticosteroids*, OCS) oder Ciclosporin zur Verfügung. Beide Behandlungen zeigen teilweise aber schwere Nebenwirkungen und sind grundsätzlich nicht für eine kontinuierliche Behandlung geeignet. Mit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext war erstmals eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit verfügbar. Nachfolgend wurde dann mit Upadacitinib der erste Wirkstoff der Klasse der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen [8]. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der oralen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Abrocitinib) [9, 10]. So empfiehlt der PRAC Maßnahmen, um das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen bei der Anwendung dieser JAK-Inhibitoren zu minimieren. Beispielsweise sollen diese Arzneimittel bei bestimmten Patientengruppen nur dann eingesetzt werden, wenn keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [10]. Momentan ist daher nicht abzusehen, welchen Stellenwert diese Wirkstoffklasse schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis, insbesondere bei den jugendlichen Patienten, einnehmen wird.

Mit Tralokinumab steht nun jugendlichen Patienten eine weitere wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Tralokinumab bietet dabei die Möglichkeit einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen, womit erstmals in Label implizit auch Wünsche der jugendlichen Patienten bezüglich eines verlängerten Behandlungsintervalls berücksichtigt werden können.

## 4.2 Methodik

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

### 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.*

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. 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, werden für die vorliegende Nutzenbewertung Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwere atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, betrachtet [2].

### Fragestellung

Folglich ist die Fragestellung des vorliegenden Dossiers die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [1, 2].

Die Bewertung soll im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der patientenrelevanten Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) erfolgen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI)) bestimmt [2].

#### 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
<b>Population</b>	1	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	1	Population nicht wie unter E1 definiert
<b>Intervention</b>	2	Behandlung mit Tralokinumab in der zugelassenen Dosierung und	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert

		Anwendungsart gemäß Fachinformation [1]		
<b>Komparator</b>	3	Behandlung mit Dupilumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation [11, 12] (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	3	Komparator nicht wie unter E3 definiert
<b>Endpunkte</b>	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
<b>Studientyp</b>	5	RCT	5	Keine RCT
<b>Behandlungsdauer</b>	6	≥ 24 Wochen	6	Kürzer als unter E6 definiert
<b>Publikationstyp</b>	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar	7	Kein(e) Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar

### Begründung der gewählten Einschlusskriterien:

#### *Population*

Die gewählten Einschlusskriterien ergeben sich aus dem in der Fachinformation für Adtralza® [1] sowie dem durch den G-BA konkretisierten Anwendungsgebiet [2]. Aufgrund der kontinuierlichen Anwendung von Tralokinumab wird die Nutzenbewertung daher für Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durchgeführt (vgl. hierzu auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Dementsprechend wird nach Evidenz für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, gesucht.

#### *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 Injektionen 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 [1]. 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 (Q4W) 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 400 mg (< 60 kg) bzw.

600 mg (ab 60 kg) und anschließender Verabreichung von 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg (ab 60 kg) in einem zweiwöchentlichem Rhythmus als subkutane Injektion, zu berücksichtigen [11, 12].

### ***Endpunkte***

Hinweise zur Patientenrelevanz von Endpunkten ergeben sich aus früheren Bewertungsverfahren des G-BA im Kontext der atopischen Dermatitis [4, 13-17] sowie durch in klinischen Studien dieses Anwendungsgebiets etablierte und validierte Endpunkte (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***

Sowohl für erwachsene als auch für jugendliche 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. Gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet ist 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.

## **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 28.09.2022 durchsucht. Die Fokussierung auf RCT erfolgte am Ende der jeweiligen Suchstrategie für EMBASE und MEDLINE mittels des von Wong publizierten Filters [18].

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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 28.09.2022 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.

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.

Mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche wurden keine Studien identifiziert, die vollständig den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien entsprechen, deshalb wurde keine zusätzliche Suche in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data* der *European Medicines Agency* (EMA) und Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, ehemals AMIS) durchgeführt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. 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

---

<sup>2</sup> 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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach Tralokinumab auf der Website des G-BA wurde am 28.09.2022 durchgeführt. Als Suchbegriffe wurde die Intervention (Tralokinumab, Adtralza<sup>®</sup>, LP0162 und CAT-354) 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 4.2.2, 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.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde die Studie ECZTRA 6 als einzige RCT identifiziert, die Tralokinumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, untersucht. Zwar erfüllt die Studie ECZTRA 6 nicht alle in Abschnitt 4.2.2 genannten Einschlusskriterien, dennoch wird die Studie ECZTRA 6 in diesem Dossier nachfolgend als beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt.

#### **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 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 auf Studien- bzw. Endpunktebene an den entsprechenden Stellen tabellarisch nach Vorlage zusammengefasst und mit einer Gesamtwertung „hoch“ oder „niedrig“ versehen, wobei die obenstehende 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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> 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.

---

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

#### **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)
- *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)

**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

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Krankheitsspezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CDLQI)

***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 [20]. Der EASI wird daher von internationalen Initiativen [21] wie auch von relevanten Leitlinien [22, 23] 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 [4, 13, 15, 16].

Der EASI ergibt sich aus der Summe der proportionalen Scores für die Anteile der betroffenen Hautoberfläche in den verschiedenen Arealen (d.h. 0 = kein betroffenes Areal; 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 einer fixen Gewichtung 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 [24, 25]. Zudem wurde ein minimaler klinisch relevanter Unterschied (MCID) des EASI-Scores von 6,6 Punkten beschrieben [26]. 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 [4, 13, 15, 16].

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 [27]. 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 [22, 23] als valides Mittel zur Objektivierung des Schweregrades der atopischen Dermatitis betrachtet und vom G-BA akzeptiert [4, 13, 15].

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, Exkoriationen 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 [27]. In der Regel werden Werte ab 25 – 29 Punkten als mittelschwere und ab 49 – 50 Punkten als schwere atopische Dermatitis gewertet [23, 25, 28]. Zudem wurde eine MCID von 8,7 Punkten für den SCORAD beschrieben [26]. 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 [4, 13].

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

- Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75
- 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 [22, 29]. 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 [30]. Dadurch hat der Juckreiz sehr starke Auswirkungen auf Patienten mit atopischer Dermatitis. Eine Verringerung des Juckreizes wird auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen [4, 13, 16].

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 [31]. Später wurden NRS unter anderem zur Bestimmung der Intensität des Juckreizes [32] bei (chronischem) Juckreiz [33], Psoriasis [34] und atopischer Dermatitis [35, 36] 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 [36]. In einer bereits erfolgten Nutzenbewertung wurde seitens des G-BA eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in die Bewertung eingeschlossen [4, 13, 16], wobei die Ergebnisse dort mit einer Verbesserung von  $\geq 3$  Punkten vergleichbar waren [37]. Das IQWiG gibt in der aktuellen Version 6.1 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 [38]. Die Anwendung dieser sehr konservativen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ergäbe 1,65 Punkte. Somit ist sowohl eine Veränderung der Juckreiz-Symptomatik um  $\geq 3$  als auch um  $\geq 4$  Punkte als patientenrelevant zu werten.

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

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte im wöchentlichen Durchschnitt im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 3$  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 [30, 39-42]. Daher sind Verbesserungen des Endpunkts „Schlafstörungen“ in Übereinstimmung mit früheren Entscheidungen des G-BA als patientenrelevant anzusehen [4, 13].

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Schlafstörungen“ 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.

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

- Veränderung des *Eczema-related-Sleep-NRS*-Wertes im Vergleich zu Baseline

### *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)*

Der POEM stellt einen anerkannten, validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis dar [43]. Dabei wird die Häufigkeit des Auftretens von spezifischen Symptomen in der vergangenen Woche erfasst. Der POEM wurde inzwischen in zahlreichen Arbeiten validiert [26, 39, 43-45] und ist als verlässliches Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptome in den relevanten Leitlinien gelistet [22, 23, 46]. Zudem wurde er in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert [4, 13].

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 [43]. Dabei werden Werte zwischen 8 – 16 Punkten als mittelschwere und Werte > 16 Punkten als schwere atopische Dermatitis eingestuft [47, 48]. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die mittlere Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt [4, 13]. Gleichzeitig wurden die dort vom Hersteller ausgewählten Responsekriterien (Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  bzw.  $\geq 3$  Punkte im Vergleich zu Baseline) bei einer MCID von 3,4 Punkten auf Grundlage der Publikation von Schram et al. [26] 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 [37]. Inzwischen liegen jedoch weitere Publikationen mit Bestimmung einer MCID vor. So wurde die Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  Punkte bei Kindern mit einem höchstwahrscheinlich („*very likely*“) klinisch relevanten Effekt korreliert [49] und die MCID in einer anderen Studie bei jungen Kindern mit etwa 3 („*around 3*“) beschrieben [50]. Eine weitere Studie an erwachsenen, asiatischen Patienten bestimmt zudem eine MCID von 3,64 Punkten [51]. Unter Berücksichtigung der neuen Evidenz ist daher aus Sicht von LEO Pharma die, in der im Dossier dargestellten Studie präspezifizierte Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  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  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline

### ***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 [22, 41, 52-54]. 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.

#### *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*

Der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) bzw. der *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [55, 56]. Der DLQI wurde für Patienten ab 16 Jahren entwickelt, während der CDLQI eine für die Altersgruppe von 4 bis 16 Jahren angepasste Version dieses Fragebogens darstellt [55, 56]. Der (C)DLQI ist eines der am häufigsten in dermatologischen klinischen Studien eingesetzten Instrumente [57, 58] und in zahlreichen Studien validiert [59-61]. Daher wird er von nationalen und internationalen Leitlinien [22, 46] als valides Mittel zur Bestimmung der Lebensqualität empfohlen und im

Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA anerkannt. Dabei wurde insbesondere das Erreichen eines (C)DLQI-Wertes von 0 oder 1 ((C)DLQI 0/1) vom G-BA als patientenrelevant angesehen [4, 13].

Sowohl im DLQI als auch im CDLQI 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 [55]. 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 (C)DLQI vornehmen. Dabei werden Werte von 6 – 10 Punkten mit mittelschwerer und > 10 Punkten mit schwerer atopischer Dermatitis assoziiert [44, 48]. Die MCID des (C)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 [59, 62]. Vom G-BA wurde die Operationalisierung als (C)DLQI 0/1, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität, als patientenrelevant angesehen [4, 13].

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

- Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1
- Veränderung des CDLQI 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 [63]. 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 ungünstigen oder ungewollten Zeichen (inklusive abnormaler Laborparameter), Symptome oder Erkrankungen, die im Studienzeitraum auftreten. 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 aufgeführt. In der dargestellten Studie ECZTRA 6 waren dies jeweils „Konjunktivitis“, „Keratokonjunktivitis“, „Keratitis“ (zusammengefasst unter der Bezeichnung „Augenerkrankungen“), „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:
  - Augenerkrankungen (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 Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> 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<sup>8,6</sup> 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.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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 der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6 dargestellt. Da lediglich eine Studie vorliegt, kommt eine Meta-Analyse nicht in Betracht.

#### 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 Studie ECZTRA 6 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 die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt, aber dennoch an den späteren Visiten teilgenommen haben, und für die zu Woche 16 dementsprechend beobachtete Werte vorhanden sind

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 im Anwendungsgebiet dargestellt. Dabei kommt die Vergleichstherapie in der Studie ECZTRA 6 der Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes aus topischer und systemischer Therapie nach. So war in ECZTRA 6 im Rahmen einer Rescue-Medikation, sofern medizinisch indiziert, zusätzlich die Anwendung von TCS und/oder TCI bzw. auch eine systemische Therapie möglich. Um entsprechend die Versorgungsrealität jugendlicher Patienten mit atopischer Dermatitis korrekt abzubilden und diese im Rahmen der statistischen Auswertung zu berücksichtigen, wird, analog zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [4, 13], 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, welche die Studienmedikation vor Woche 16 permanent abgesetzt hatten, dazu angehalten, dennoch zu den geplanten Visiten zu erscheinen. Da dieser Bitte in vielen Fällen entsprochen wurde (Tabelle 4-16), 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.

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 Darstellung 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 *Compound-Symmetry*-Struktur unter Einbeziehung aller erhobenen Werte, also unabhängig von der Verwendung von Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation. Das Modell berücksichtigt die Effekte von IGA zu Baseline, geografischer Region sowie den Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts, Studienarm und Auswertungszeitpunkt.

Auf die Durchführung von zusätzlichen, *post hoc* definierten Sensitivitätsanalysen für kontinuierliche Endpunkte wurde verzichtet, da die dargestellte Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

#### 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 4.3.1.3.8).

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. Die Auswertung erfolgt mittels Interaktionstest. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert  $< 0,05$  ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen. In Abschnitt 4.3.1.3.8 sind die Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests 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 in Abschnitt 4.3.1.3.8 nur auf Basis der binären Operationalisierung. Die Interaktions-p-Werte zur kontinuierlichen Operationalisierung sowie die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen werden in einem separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) dargestellt.

### **Subgruppenanalysen der Studie ECZTRA 6**

Innerhalb des Studienprotokolls der im Dossier dargestellten Studie ECZTRA 6 waren die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] sowie geografische Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] zur Subgruppenanalyse der primären Endpunkte „IGA 0/1“ und „EASI75“ zu Woche 16 präspezifiziert.

Da der Komparator der Studie ECZTRA 6 nicht der vom G-BA festgelegten zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) entspricht, dient die Darstellung der Studie ECZTRA 6 im vorliegenden Dossier nicht der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, sondern zur Ableitung des medizinischen Nutzens von Tralokinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen. Daher würden weitere *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalysen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung liefern. Folglich wird von der Durchführung solcher *post hoc* definierten Subgruppenanalysen abgesehen.

### **Methodik der Subgruppenanalysen für ECZTRA 6**

Die Analyse der Subgruppen erfolgt analog zur unter 4.2.5.4 beschriebenen Methodik. Neben der Berechnung der Effektschätzer wird jeweils 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 darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> 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 ist<sup>13</sup>.

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<sup>14, 15, 16</sup>

---

<sup>9</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> 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.

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

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

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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

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

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

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

Für die vom G-BA festgelegte Zielpopulation, Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, stellt Dupilumab die benannte zVT dar [2]. Geeignete Studien, die Tralokinumab direkt mit Dupilumab in dieser Indikation vergleichen, liegen jedoch nicht vor.

Aus dem Studienpool von Tralokinumab (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) kann nur die Studie ECZTRA 6 für die Patientenpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis herangezogen werden. Allerdings erfüllt ECZTRA 6 *formal* nicht die vom G-BA geforderte Studiendauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen. In der Studie ECZTRA 6 wurden 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 68).

Gleichermaßen weist auch die einzige potentielle Vergleichsstudie (AD-1526), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten untersucht, mit einer 16-wöchigen Behandlung *formal* eine zu kurze Studiendauer auf [5]. Die Studie AD-1526 ist damit ebenfalls nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet: Dementsprechend wurde die Studie AD-1526 in einem früheren Verfahren zur Nutzenbewertung von Dupilumab vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [4].

Somit sind in Anbetracht der verfügbaren Studien derzeit keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Tralokinumab im Vergleich zu Dupilumab über eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen auf Basis eines indirekten Vergleiches in der hier vorliegenden Indikation 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ECZTRA 6 LP0162-1334	Ja	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
ECZTEND LP0162-1337	Nein	Ja	Laufend	Langzeitstudie, Behandlung bis zu 2,5 Jahren	Einarmig: Tralokinumab 300 mg

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

Der Studienstatus ist zum Stand 28.09.2022 abgebildet.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ECZTRA 6	A3: Falscher Komparator – Placebo A6: Behandlungsdauer < 24 Wochen
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.*

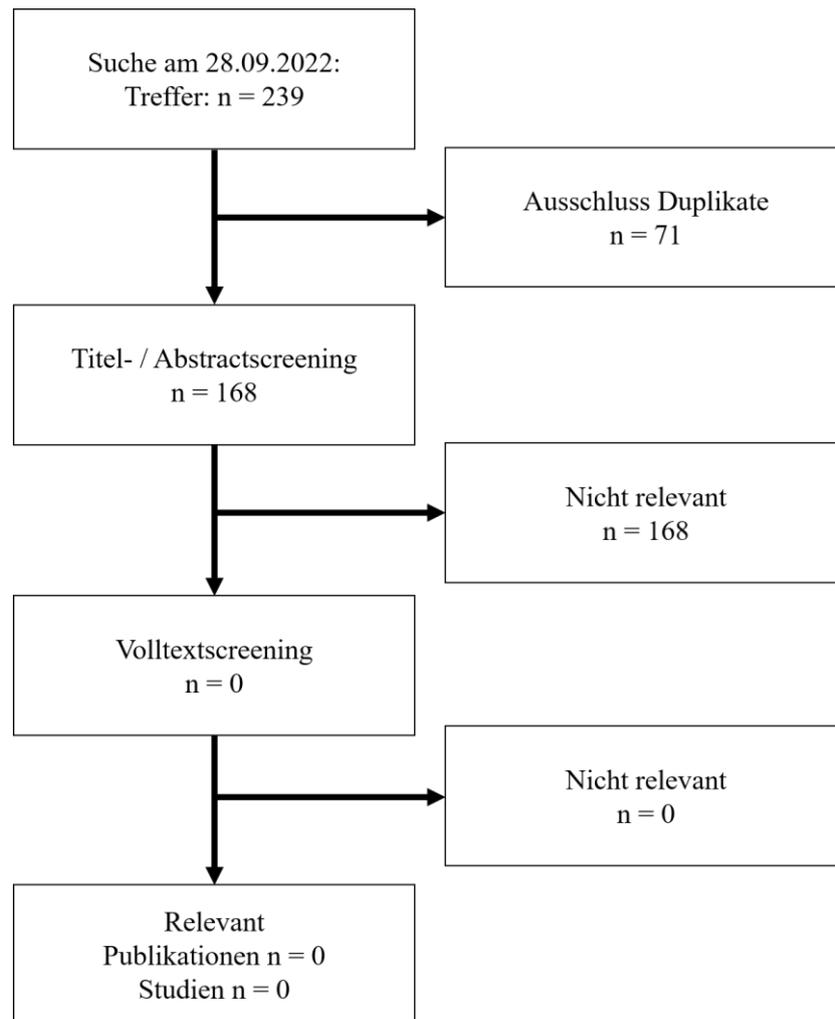


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 28.09.2022 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 239 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 71 Dubletten wurden 168 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information zur Suche in Studienregistern ist vom 28.09.2022.

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

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

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Website des G-BA wurde zuletzt am 28.09.2022 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 wurde die Studie ECZTRA 6 als einzige RCT identifiziert, die Tralokinumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, untersucht.

Da es sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie handelt, liegt somit keine direkt vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Dupilumab vor.

Weiterhin ist die Studie ECZTRA 6 *formal* nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen erforderlich ist; die Studie ECZTRA 6 umfasste aber nur eine 16-wöchige initiale Behandlungsphase. Anschließend wurden die Patienten basierend auf ihrem Ansprechen re-randomisiert, so dass ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Kontrollarm mehr möglich ist. Somit ist auch kein indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab nach 24 Wochen möglich (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.6).

Da zudem keine direkt vergleichenden klinischen Studien von Tralokinumab gegenüber Dupilumab an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vorliegen, ist auch ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall nicht möglich [6].

Dennoch wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt. Diese Evidenz stellt die Studie ECZTRA 6 dar, die Tralokinumab und Placebo vergleicht, wobei im Rahmen einer Rescue-Medikation zusätzlich die Anwendung von TCS/TCI bzw. auch eine systemische Therapie möglich war.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert mit Rescue-Therapie<sup>1</sup></b>						
ECZTRA 6 (LP0162-1334)	Ja	Ja	Nein	Ja [3]	Ja [64-66]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						
<sup>1</sup> 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 im Anwendungsgebiet dargestellt.						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ECZTRA 6	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen Zu Baseline: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IGA <math>\geq 3</math></li> <li>• EASI <math>\geq 16</math></li> <li>• BSA <math>\geq 10\%</math></li> <li>• <i>Worst-Daily-Pruritus</i>-NRS <math>\geq 4</math> Punkte im Durchschnitt der letzten 7 Tage</li> <li>• Inadäquates Ansprechen auf eine topische Therapie</li> </ul>	Tralokinumab 150 mg Q2W <sup>1</sup> (n = 100)  Tralokinumab 300 mg Q2W (n = 101)  Placebo Q2W (n = 100)  Nach Re-Randomisierung basierend auf dem Ansprechen zu Woche 16 (Abschnitt 4.3.1.2.1, Seite 68 und Tabelle 4-11):  Tralokinumab 150 mg Q2W <sup>1</sup>  Tralokinumab 150 mg Q4W <sup>1</sup>	2 – 6 Wochen Wash-Out-Phase 16 Wochen Behandlung Re-Randomisierung basierend auf Ansprechen und weitere 36 Wochen Behandlung 14 Wochen Follow-Up  Auswertungszeitpunkte nach 16 und 52 Wochen	Weltweit 91 Studienzentren in 10 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Japan, die Niederlande, Polen und die USA) 07/2018 bis 03/2021	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IGA</li> <li>• EASI</li> </ul> Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORAD</li> <li>• Juckreiz</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• POEM</li> <li>• CDLQI</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>

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>	Tralokinumab 300 mg Q2W			
			Tralokinumab 300 mg Q4W			
			Placebo Q2W			
<p><sup>1</sup> Die Dosierung in diesem Studienarm entspricht nicht der zugelassenen Dosierung, daher werden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt.                      AD: Atopische Dermatitis; BSA: <i>Body Surface Area</i>; CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</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></p>						

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

Studie	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo Q2W	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ECZTRA 6	<p>Subkutane Injektion von 600 mg Tralokinumab an Tag 0 (Baseline) als Anfangsdosis, dann 300 mg Tralokinumab alle 2 Wochen (Q2W).</p> <p>Re-Randomisierung zu Woche 16 basierend auf klinischem Ansprechen<sup>1</sup>:</p> <p>Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms mit klinischem Ansprechen<sup>1</sup> wurden 1:1 einer fortgeführten Tralokinumab-Behandlung alle zwei oder alle vier Wochen (300 mg Q2W/Q4W) randomisiert zugeteilt.</p> <p>Patienten des bisherigen Tralokinumab-Arms ohne klinisches Ansprechen<sup>1</sup> wurden in die offene Behandlungsphase überführt und Q2W mit 300 mg Tralokinumab behandelt.</p>	<p>Subkutane Injektion von Placebo an Tag 0, dann Placebo alle 2 Wochen.</p> <p>Zuweisung zu Woche 16 je nach klinischem Ansprechen<sup>1</sup>:</p> <p>Patienten des bisherigen Placebo-Arms mit klinischem Ansprechen<sup>1</sup> wurden mit Placebo alle 2 Wochen (Q2W) weiterhin mit behandelt.</p> <p>Patienten des bisherigen Placebo-Arms ohne klinisches Ansprechen<sup>1</sup> wurden in die offene Behandlungsphase überführt und Q2W mit 300 mg Tralokinumab behandelt.</p>	<p>Hintergrundtherapie: Ab Tag -14 vor Baseline bis zum Ende der Studie. 2-mal tägliche (bei Bedarf häufigere) Verwendung von möglichst additiv-freien, sanften Emollientien.</p> <p>Rescue-Therapie: Als Rescue-Therapie standen TCS aller Klassen, TCI 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 der Studienmedikation fortgesetzt. Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wird die Gabe der Studienmedikation ausgesetzt, kann jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes und medizinischem Experten des Sponsors ab fünf Halbwertszeiten Wartezeit nach letztmaliger Gabe der Rescue-Therapie wieder aufgenommen werden.</p>
<p><sup>1</sup> 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></p>			

In der Studie ECZTRA 6 entspricht die Dosierung im Tralokinumab-300mg-Arm dem aktuellen Stand der Fachinformation [1]. 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 [1]. 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 der Studie ECZTRA 6 gab es darüber hinaus einen weiteren Behandlungsarm (siehe hierzu auch Tabelle 4-10 sowie Anhang 4-E). In diesem Studienarm erhielten die Patienten 150 mg Tralokinumab alle zwei Wochen (Q2W). Da diese Dosierung nicht mit den Angaben in der Fachinformation übereinstimmt [1], wird dieser Studienarm nicht im Dossier dargestellt.

In den folgenden Tabellen sind für die Studie ECZTRA 6 die demografischen Charakteristika zu Baseline (Tabelle 4-12), die medizinische Vorgeschichte (Tabelle 4-13), Vortherapien (Tabelle 4-14), die Nutzung von Rescue-Medikation innerhalb der Studie (Tabelle 4-15) sowie Gründe für den Studienabbruch (Tabelle 4-16) zusammengefasst.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografische Charakteristika zu Baseline)

	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Placebo Q2W</b>
<b>ECZTRA 6</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 94</b>
<b>Alter in Jahren</b> MW (SD)	14,6 (1,7)	14,3 (1,6)
<b>Geschlecht</b> m, n (%) w, n (%)	47 (48,5) 50 (51,5)	51 (54,3) 43 (45,7)
<b>Ethnie</b> weiß, n (%) asiatisch, n (%) afro-amerikanisch (n%) andere, n (%)	56 (57,7) 20 (20,6) 14 (14,4) 7 (7,2)	53 (56,4) 23 (24,5) 11 (11,7) 7 (7,4)
<b>Geografische Region</b> Nordamerika, n (%) Europa, n (%) Asien, n (%) Australien, n (%)	48 (49,5) 33 (34,0) 11 (11,3) 5 (5,2)	47 (50,0) 32 (34,0) 11 (11,7) 4 (4,3)
<b>Dauer der AD (Jahre)</b> MW (SD)	12,1 (3,7)	12,1 (3,5)
<b>IGA Score</b> IGA 3, n (%) IGA 4, n (%)	49 (50,5) 48 (49,5)	51 (54,3) 43 (45,7)
<b>BSA (%)</b> MW (SD)	49,6 (23,3)	51,4 (23,9)
<b>EASI Score</b> MW (SD)	31,8 (13,9)	31,2 (14,5)
<b>SCORAD Score</b> MW (SD)	68,3 (13,7)	67,4 (14,9)
<b>Worst Pruritus NRS</b> MW (SD)	7,83 (1,53)	7,49 (1,65)
<b>CDLQI Score</b> MW (SD)	13,40 (7,26)	13,34 (6,04)
AD: Atopische Dermatitis; BSA: <i>Body Surface Area</i> ; CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: <i>Full Analysis Set</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> / Randomisierte, kontrollierte Studie; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: <i>Standard Deviation</i> / Standardabweichung; w: weiblich.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (medizinische Vorgeschichte: Erkrankungen des atopischen Formenkreises und weitere Hauterkrankungen)

	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W n (%)<sup>1</sup></b>	<b>Placebo Q2W n (%)<sup>1</sup></b>
<b>ECZTRA 6</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 94</b>
<b>Erkrankungen des atopischen Formenkreises</b>		
<i>Allergische Konjunktivitis</i>		
Aktuell	14 (14,4)	17 (18,1)
Historie	13 (13,4)	20 (21,3)
Nie	69 (71,1)	55 (58,5)
Unbekannt	1 (1,0)	2 (2,1)
<i>Asthma</i>		
Aktuell	42 (43,3)	40 (42,6)
Historie	7 (7,2)	9 (9,6)
Nie	48 (49,5)	45 (47,9)
<i>Atopische Keratokonjunktivitis</i>		
Aktuell	1 (1,0)	0
Historie	2 (2,1)	0
Nie	89 (91,8)	93 (98,9)
Unbekannt	5 (5,2)	1 (1,1)
<i>Eczema herpeticum</i>		
Historie	6 (6,2)	9 (9,6)
Nie	87 (89,7)	85 (90,4)
Unbekannt	4 (4,1)	0
<i>Heuschnupfen</i>		
Aktuell	55 (56,7)	66 (70,2)
Historie	2 (2,1)	3 (3,2)
Nie	39 (40,2)	25 (26,6)
Unbekannt	1 (1,0)	0
<i>Nahrungsmittelallergie</i>		
Aktuell	43 (44,3)	50 (53,2)
Historie	6 (6,2)	2 (2,1)
Nie	46 (47,4)	40 (42,6)
Unbekannt	2 (2,1)	2 (2,1)

	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W n (%)<sup>1</sup></b>	<b>Placebo Q2W n (%)<sup>1</sup></b>
<b>Weitere Hauterkrankungen</b>		
<b><i>Alopecia</i></b>		
Aktuell	2 (2,1)	0
Historie	3 (3,1)	2 (2,1)
Nie	92 (94,8)	91 (96,8)
Unbekannt	0	1 (1,1)
<b><i>Herpes simplex</i></b>		
Aktuell	9 (9,3)	5 (5,3)
Historie	4 (4,1)	10 (10,6)
Nie	83 (85,6)	78 (83,0)
Unbekannt	1 (1,0)	1 (1,1)
<b><i>Impetigo</i></b>		
Aktuell	0	0
Historie	20 (20,6)	21 (22,3)
Nie	72 (74,2)	70 (74,5)
Unbekannt	5 (5,2)	3 (3,2)
<b><i>Sonstige Hautinfektionen</i></b>		
Aktuell	0	2 (2,1)
Historie	28 (28,9)	20 (21,3)
Nie	65 (67,0)	68 (72,3)
Unbekannt	4 (4,1)	4 (4,3)
<b><i>Vitiligo</i></b>		
Aktuell	1 (1,0)	3 (3,2)
Historie	1 (1,0)	2 (2,1)
Nie	95 (97,9)	88 (93,6)
Unbekannt	0	1 (1,1)
<b><i>Zellulitis</i></b>		
Aktuell	0	0
Historie	3 (3,1)	3 (3,2)
Nie	93 (95,9)	89 (94,7)
Unbekannt	1 (1,0)	2 (2,1)
<sup>1</sup> Differenz der Summe aus „n“ zu N: als Antwort bzgl. der Vorerkrankung wurde „unbekannt“ angegeben. Zudem können leichte Rundungsdifferenzen bei den Prozentangaben auftreten. n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: Full Analysis Set		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorthérapien)

	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W n (%)<sup>1</sup></b>	<b>Placebo Q2W n (%)<sup>1</sup></b>
<b>ECZTRA 6</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 94</b>
<b>Topische Therapie</b>		
<b>Topische Glukokortikoide</b>		
<i>Ja</i>	97 (100)	94 (100)
Höchste Wirksamkeit		
<i>Klasse IV = sehr stark</i>	21 (21,6)	28 (29,8)
<i>Klasse III = stark</i>	49 (50,5)	48 (51,1)
<i>Klasse II = mittelstark</i>	23 (23,7)	15 (16,0)
<i>Klasse I = schwach</i>	0	1 (1,1)
<i>Unbekannt</i>	4 (4,1)	2 (2,1)
<b>Calcineurininhibitoren</b>		
<i>Ja</i>	60 (61,9)	56 (59,6)
<i>Nein</i>	34 (35,1)	33 (35,1)
<b>Systemische Therapie</b>		
<b>Systemische Steroide</b>		
<i>Ja</i>	33 (34,0)	49 (52,1)
<i>Nein</i>	63 (64,9)	43 (45,7)
<b>Ciclosporin</b>		
<i>Ja</i>	15 (15,5)	12 (12,8)
<i>Nein</i>	80 (82,5)	79 (84,0)
<b>Mycophenolat-Mofetil</b>		
<i>Ja</i>	1 (1,0)	3 (3,2)
<i>Nein</i>	95 (97,9)	86 (91,5)
<b>Methotrexat</b>		
<i>Ja</i>	6 (6,2)	10 (10,6)
<i>Nein</i>	90 (92,8)	82 (87,2)
<b>Azathioprin</b>		
<i>Nein</i>	96 (99,0)	88 (93,6)
<b>Andere Immunsuppressiva</b>		
<i>Ja</i>	0	1 (1,1)
<i>Nein</i>	96 (99,0)	92 (97,9)

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

<b>Biologika</b>		
<b>Monoklonale Antikörper/Dupilumab</b>		
<i>Ja</i>	2 (2,1)	3 (3,2)
<i>Nein</i>	94 (96,9)	91 (96,8)
<b>Medizinische Prozeduren</b>		
<b>Phototherapie</b>		
<i>Ja</i>	16 (16,5)	29 (30,9)
<i>Nein</i>	80 (82,5)	65 (69,1)
<b>Wet wrap-Therapie</b>		
<i>Ja</i>	21 (21,6)	29 (30,9)
<i>Nein</i>	73 (75,3)	65 (69,1)
<sup>1</sup> Differenz der Summe aus „n“ zu N: als Antwort bzgl. der Vorerkrankung wurde „unbekannt“ angegeben. Zudem können leichte Rundungsdifferenzen bei den Prozentangaben auftreten. n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: <i>Full Analysis Set</i>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Medikation)

	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W n (%)<sup>1</sup></b>	<b>Placebo Q2W n (%)<sup>1</sup></b>
<b>ECZTRA 6</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 94</b>
<b>Rescue-Medikation</b>		
Rescue-Medikation bis Woche 2	8 (8,2)	11 (11,7)
<i>Topische Glukokortikoide</i>	8 (8,2)	10 (10,6)
<i>Tacrolimus</i>	1 (1,0)	3 (3,2)
<i>Systemische Glukokortikoide</i>	0	2 (2,1)
Rescue-Medikation bis Woche 16	29 (29,9)	53 (56,4)
<b>Topische Therapie</b>		
<i>Topische Glukokortikoide</i>	29 (29,9)	51 (54,3)
<i>Sonstige</i>	5 (5,2)	8 (8,5)
<b>Systemische Therapie</b>		
<i>Systemische Glukokortikoide</i>	1 (1,0)	5 (5,3)
<sup>1</sup> Differenz der Summe aus „n“ zu N: als Antwort bzgl. der Vorerkrankung wurde „unbekannt“ angegeben. Zudem können leichte Rundungsdifferenzen bei den Prozentangaben auftreten. n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: <i>Full Analysis Set</i>		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation in ECZTRA 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für den Studienabbruch)

	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo Q2W
	n (%)	n (%)
<b>ECZTRA 6</b>	<b>N = 97</b>	<b>N = 94</b>
Studienabbruch in der initialen Behandlungsphase (einschließlich <i>Safety Follow-Up</i> <sup>1</sup> )	3 (3,1)	9 (9,6)
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	0	0
<i>Lost to Follow-Up</i>	0	2 (2,1)
<i>Entscheidung des Patienten</i>	0	0
<i>Entscheidung des Erziehungsberechtigten</i>	2 (2,1)	3 (3,2)
<i>Fehlende Wirksamkeit</i>	0	2 (2,1)
<i>Sonstige</i>	1 (1,0)	2 (2,1)
<i>COVID-19</i> <sup>2</sup>	0	0
Eintritt in fortgesetzte oder offene Behandlungsphase	94 (96,9)	85 (90,4)

<sup>1</sup> Das *Safety Follow-Up* erfolgte jeweils 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation.  
<sup>2</sup> Der Ausbruch der globalen COVID-19-Pandemie erfolgte, nachdem alle Patienten bereits die Visite zu Woche 16 abgeschlossen hatten.  
n: Anzahl Patienten mit Beobachtung; N: *Full Analysis Set*

*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 6 (LP0162-1334)**

Bei der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334) handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen ab 12 Jahren 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  $\geq 4$  innerhalb der Woche vor Baseline) aufweisen. Zudem sollte ein inadäquates Ansprechen auf topische Therapien dokumentiert sein. Alternativ konnten auch Patienten eingeschlossen werden, bei denen der Einsatz von topischen Therapien aus medizinischen Gründen nicht indiziert war.

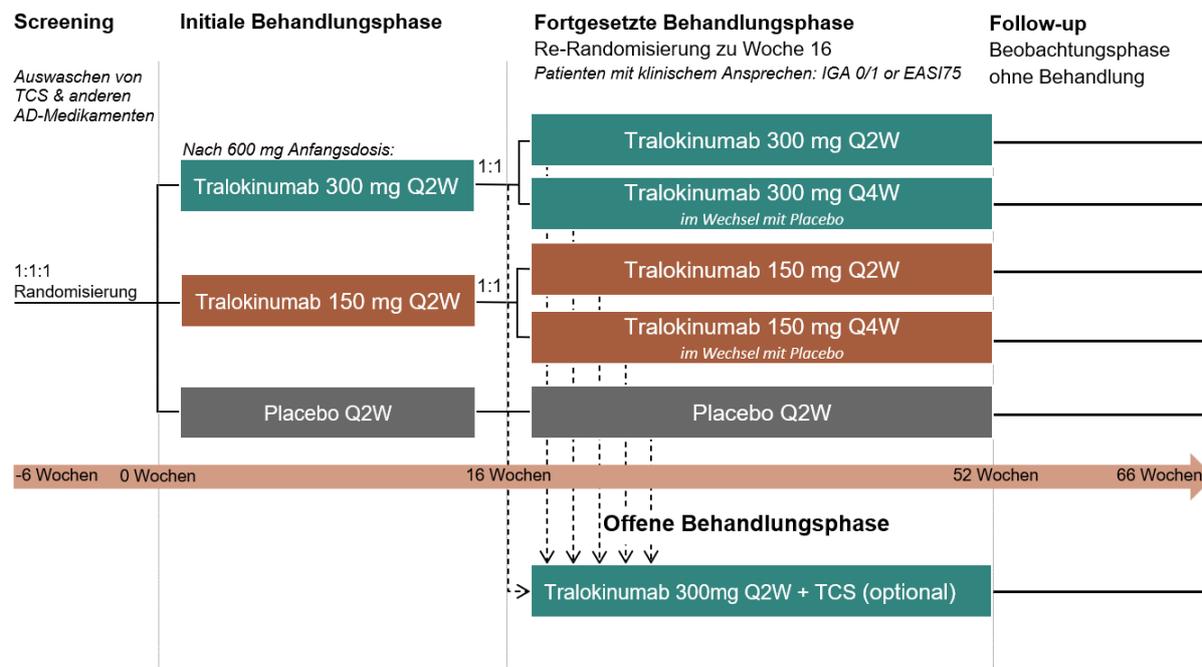


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie ECZTRA 6 (nach [3])

Da die Dosierung im Tralokinumab-150mg-Arm nicht der zugelassenen Dosierung entspricht, werden die Ergebnisse dieses Studienarms nicht im Dossier dargestellt.

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*

### Studienpopulation

Die Studienpopulation von ECZTRA 6 umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 301 Patienten in die Studie eingeschlossen. Patienten, die an den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) in die Studie aufgenommen wurden, wurden aufgrund einer fehlenden Compliance dieser beiden Studienzentren hinsichtlich der *Good Clinical Practice* (GCP) nicht in das *Full Analysis Set* (FAS) aufgenommen. Somit wurden (ausgenommen die Patienten der Studienzentren 340 und 341) 292 Patienten in die drei Studienarme 1:1:1 randomisiert (Tralokinumab 150 mg Q2W, N = 99; Tralokinumab 300 mg Q2W, N = 98; Placebo, N = 95), von denen jeweils ein Patient nicht behandelt wurde. Bei der Randomisierung wurde nach Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] und IGA [0/1 oder > 1] stratifiziert. Die

demografischen Charakteristika, medizinische Vorgeschichte und Vorbehandlungen sind Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Die Studienarme können als ausgewogen betrachtet werden. Im Durchschnitt bestand die atopische Dermatitis der Patienten seit über 12 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 6 wies zu Baseline eine mittelschwere Ausprägung der atopischen Dermatitis auf (Tabelle 4-12).

43 % der Patienten sind in der Vergangenheit bereits mindestens einmal mit systemischen Steroiden behandelt worden (Tabelle 4-14). 14 % der Patienten hatten zudem bereits eine systemische Therapie mit Ciclosporin erhalten.

### ***Studiendauer und Auswertungszeitpunkte***

Die Studie ECZTRA 6 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). Bei klinischem Ansprechen erfolgte in Woche 16 eine Re-Randomisierung der Patienten (fortgesetzte Behandlungsphase ab Woche 16 bis Woche 52; für Details siehe Seite 68). Patienten ohne klinisches Ansprechen nach Abschluss der initialen Behandlungsphase zu Woche 16 sowie Patienten, die zwischen Woche 2 und Woche 16 eine Rescue-Therapie benötigten, wurden dagegen in die offene Behandlungsphase überführt und mit Tralokinumab 300 mg Q2W behandelt.

Am Ende folgte eine Safety-Follow-Up-Phase von 14 Wochen, wobei alternativ für geeignete Patienten die Möglichkeit bestand, nach 52 Wochen (zum Ende der fortgesetzten Behandlungsphase) an der offenen Langzeitbeobachtungsstudie (LP0162-1337, ECZTEND) teilzunehmen, ohne die Follow-Up-Phase für ECZTRA 6 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 52 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 (für Details siehe Seite 68).

### ***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 300 mg/Placebo*

Die Studienteilnehmer im Tralokinumab-300mg-Arm erhielten zunächst 600 mg Tralokinumab subkutan als Anfangsdosis zu Baseline. Im Anschluss wurde 300 mg Tralokinumab Q2W subkutan verabreicht.

Die Studienteilnehmer im Placebo-Kontrollarm erhielten zu Baseline vier subkutane Placebo-Injektionen zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Anschließend wurde Placebo Q2W subkutan injiziert.

In beiden Studienarmen wurde jeweils die gleiche Anzahl an Injektionen verabreicht, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

*Re-Randomisierung zu Woche 16*

Zu Woche 16 wurden alle Patienten, die keine Rescue-Therapie zwischen Woche 2 und Woche 16 benötigten und ein klinisches Ansprechen erreichten, definiert als EASI75 oder IGA 0/1, re-randomisiert (siehe auch Abbildung 4-2). Bei der Randomisierung wurde nach Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] und IGA [0/1 oder > 1] stratifiziert. Für alle Patienten und Prüfarzte wurde dabei die Verblindung aufrechterhalten.

- Patienten des bisherigen Tralokinumab-300mg-Arms mit Ansprechen wurden 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 Placebo-Arms mit Ansprechen wurden weiterhin mit Placebo Q2W behandelt.
- Alle Patienten ohne vollständiges Ansprechen bzw. alle Patienten, die zwischen Woche 2 und Woche 16 eine Rescue-Therapie benötigten, wurden ab Woche 16 unverblindet mit 300 mg Tralokinumab Q2W (ohne 600 mg Anfangsdosis) behandelt.

*Rescue-Therapie*

Als Rescue-Therapie standen jeweils TCS (alle Klassen), TCI oder systemische Therapien (Glukokortikoide und verschiedene Immunsuppressiva), sofern medizinisch indiziert, zur Verfügung. Damit spiegelt das Studiendesign von ECZTRA 6 die klinische Praxis bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wider: Entsprechend dem in der deutschen Leitlinie enthaltenen Stufenschema [7], erhielten die Patienten in ECZTRA 6 zunächst eine Basistherapie bestehend aus Emollentien. Beim Aufflammen von Ekzemen wurden die jugendlichen Patienten dann, entsprechend der klinischen Praxis, zunächst mit TCS therapiert. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die topische Behandlung konnte dann, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes, eine systemische Therapie eingesetzt werden.

In allen 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 Studie ECZTRA 6 waren EASI75 und IGA 0/1 zu Woche 16. Zusätzlich wurden die weiteren patientenrelevanten Endpunkte SCORAD, POEM, Verbesserung von Juckreiz und Schlafstörungen, CDLQI, und unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 ausgewertet.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Das Patientenkollektiv von ECZTRA 6 und die verabreichte Intervention von Tralokinumab (300 mg) entspricht der in Deutschland gültigen Zulassung bzw. Fachinformation von Tralokinumab [1]. Alle Patienten erfüllen zudem die Kriterien der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste zur Indikation einer Systemtherapie [67]. Die Studienteilnehmer wurden mehrheitlich in Nordamerika (49,7 %) und in Europa (34,0 %) rekrutiert und waren mehrheitlich weiß (57,1 %) (vgl. Tabelle 4-12). Weiterhin entsprechen die in den Studien erlaubten Rescue-Therapien dem Behandlungsstandard gemäß deutscher Leitlinie [22]. Die Patienten in ECZTRA 6 wurden somit dem deutschen Versorgungsstandard entsprechend behandelt.

Zusammenfassend ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 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 4-17: 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			
<b>ECZTRA 6</b>	Ja	Ja	Ja	Ja <sup>1</sup>	Ja	Ja	niedrig
<sup>1</sup> 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 6

Bei ECZTRA 6 handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach geografischer Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] mittels unabhängigem, zentralem *Interactive Response System* vorgenommen. Patienten und auswertende Prüfarzte waren über die komplette Studiendauer hinweg verblindet. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde allen Patienten die gleiche Anzahl an subkutanen Injektionen in zweiwöchentlichem Rhythmus verabreicht. 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 6 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität					HrQoL	NW
	EASI	SCORAD	Juckreiz	Schlafstörungen	POEM	CDLQI	UE <sup>1</sup>
<b>ECZTRA 6</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1</sup> 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; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; HrQoL: *Health-related Quality of Life*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; NW: Sicherheit und Nebenwirkungen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „EASI“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>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 (0 = kein betroffenes Areal; 1 &lt; 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.</p> <p>Der Endpunkt „EASI“ wird operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16</li> <li>• Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline</li> </ul>

Alle drei dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [68] 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 4-20: 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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppe Phase-III-Studie. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den Studienzentren 340 (n=2) und 341 (n=7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten über alle drei Behandlungsarme hinweg, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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.

#### 4.3.1.3.1.1 EASI75

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	36 (37,1)	1,9 [1,17; 2,99]	0,0075
Placebo ± Rescue	94	19 (20,2)	2,6 [1,29; 5,08] 17,3 [5,18; 29,39]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.				
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				

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16“, also eine 75%ige Verbesserung im Vergleich zu Baseline, zeigt sich für Tralokinumab 300 mg ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo ( $p = 0,0075$ ). Unter Tralokinumab 300 mg erreichen 37,1 % der Patienten den genannten Endpunkt. Dagegen wurde das Erreichen dieses Endpunktes unter Placebo nur bei 20,2 % der Patienten beobachtet. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,17; 2,99]. Dementsprechend erreichen Patienten, die mit Tralokinumab 300 mg behandelt werden, den Endpunkt EASI75 im Vergleich zur Kontrolle etwa doppelt so häufig.

**4.3.1.3.1.2 EASI90**

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	22 (22,7)	3,1 [1,38; 7,04]	0,0035
Placebo ± Rescue	94	7 (7,4)	3,7 [1,49; 9,20] 15,4 [5,48; 25,24]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.				
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				

Die signifikante Überlegenheit von Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo zeigt sich auch für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90“ ( $p = 0,0035$ ). Hier erreichen zu Woche 16 22,7 % der mit Tralokinumab 300 mg behandelten Patienten EASI90, während dies im Placebo-Arm nur auf 7,4 % der Patienten zutrifft. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 3,1 [95 %-KI: 1,38; 7,04] zugunsten von Tralokinumab. Somit erreichen mit Tralokinumab behandelte Patienten den EASI90 im Vergleich zu Placebo etwa dreimal so häufig.

#### **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 4-23). So ist bereits ab Woche 2 ein signifikanter Unterschied bei der Behandlung mit 300 mg Tralokinumab gegenüber Placebo zu erkennen. Nach 16 Wochen Behandlung zeigen die Patienten unter Tralokinumab 300 mg eine Verbesserung des EASI-Scores um durchschnittlich -18,52 Punkte, der mittlere Behandlungsunterschied nach 16 Wochen beträgt -6,97 [95 %-KI: -10,2; -3,75] Punkte ( $p < 0,001$ ). Die resultierende Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,53 [95-% KI: -0,83; -0,23], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	97 (100)	31,8 (13,91)		94 (100)	31,2 (14,47)			
Woche 2	97 (100)	22,4 (12,46)	-9,32 (1,13)	94 (100)	24,9 (15,33)	-6,41 (1,15)	-2,91 [-6,09; 0,27] 0,072	-0,29 [-0,58; -0,01]
Woche 4	96 (99,0)	18,4 (13,04)	-13,35 (1,14)	90 (95,7)	23,6 (15,77)	-7,94 (1,17)	-5,42 [-8,62; -2,21] < 0,001	-0,46 [-0,75; -0,17]
Woche 6	94 (96,9)	16,1 (13,84)	-15,62 (1,14)	91 (96,8)	21,6 (14,67)	-10,06 (1,16)	-5,56 [-8,77; -2,35] < 0,001	-0,43 [-0,73; -0,14]
Woche 8	95 (97,9)	13,6 (12,57)	-18,12 (1,14)	88 (93,6)	20,5 (15,07)	-10,89 (1,17)	-7,23 [-10,4; -4,01] < 0,001	-0,59 [-0,89; -0,29]
Woche 10	93 (95,9)	13,4 (12,32)	-18,63 (1,15)	86 (91,5)	20,2 (15,71)	-11,31 (1,18)	-7,33 [-10,6; -4,09] < 0,001	-0,57 [-0,87; -0,27]
Woche 12	93 (95,9)	12,6 (11,83)	-18,64 (1,15)	90 (95,7)	19,2 (14,92)	-12,20 (1,17)	-6,44 [-9,66; -3,22] < 0,001	-0,45 [-0,74; -0,16]
Woche 14	95 (97,9)	12,7 (13,33)	-19,01 (1,14)	83 (88,3)	18,7 (15,04)	-12,71 (1,19)	-6,31 [-9,55; -3,06] < 0,001	-0,45 [-0,75; -0,16]
Woche 16	95 (97,9)	13,2 (13,81)	-18,52 (1,14)	87 (92,6)	19,5 (15,17)	-11,54 (1,18)	-6,97 [-10,2; -3,75] < 0,001	-0,53 [-0,83; -0,23]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie								

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

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten. 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. <sup>1</sup> 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: <i>Konfidenzintervall</i> ; 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 / Standardabweichung</i> ; SE: <i>Standard Error / Standardfehler</i>								

**4.3.1.3.1.4 Ergänzende Analysen: EASI75 und EASI90**

Tabelle 4-24: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 bzw. EASI90 in der fortgesetzten und offenen Behandlungsphase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

<b>ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Ansprechen zu Woche 16<sup>1</sup></b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q4W</b>
<b>EASI75</b>		
n/N (%)	5/11 (45,5)	7/13 (53,8)
<b>EASI90</b>		
n/N (%)	3/11 (27,3)	7/13 (53,8)
<b>ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Initial kein ausreichendes Ansprechen</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Placebo</b>
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W± TCS/TCI</b>	
<b>EASI75</b>		
n/N (%)	41/70 (58,6)	55/79 (69,6)
<b>EASI90</b>		
n/N (%)	24/70 (34,3)	36/79 (45,6)
<p>Das Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab oder Placebo in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und zu Woche 16 in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 52 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.</p> <p>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></p>		

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 52 Wochen in der fortgesetzten Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zeigt die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl im zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in beiden Studienarmen können derzeit keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit der beiden Dosierungsintervalle getroffen werden. 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 [1].

Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zu Woche 52 die hohe Wirksamkeit von Tralokinumab ggf. in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS. So sprechen bis Woche 52 auch Patienten an, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Dies bestätigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 [21], dessen Anwendung in nationalen und internationalen Leitlinien [22, 23] empfohlen wird und der im Rahmen der vorgestellten Studie 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 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „SCORAD“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>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, Exkoriationen 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 <math>SCORAD = \frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C</math> 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 zu Woche 16</li> <li>• Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Die Operationalisierung des SCORAD75 und die Veränderung im Vergleich zu Baseline waren dabei im Studienprotokoll [68] präspezifiziert.</p>
SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % 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 4-26: 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
<b>ECZTRA 6</b>	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppe Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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-Analyse mit etablierter und validierter Operationalisierung. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt.

#### 4.3.1.3.2.1 SCORAD75

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	15 (15,5)	7,3 [1,72; 31,34]	0,0012
Placebo ± Rescue	94	2 (2,1)	8,2 [1,87; 36,25] 13,5 [5,63; 21,29]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA 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; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline				

Die Auswertung des Endpunkts „Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75“ ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab 300 mg innerhalb der Studie

ECZTRA 6 nach 16 Wochen ( $p = 0,0012$ ). Dabei erreichen 15,5 % der Patienten unter Tralokinumab diesen Endpunkt, während im Kontrollarm nur 2,1 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 7,3 [95 %-KI: 1,72; 31,34] zugunsten von Tralokinumab. Somit erreichen mit Tralokinumab behandelte Patienten den SCORAD75 im Vergleich zu Placebo etwa siebenmal so häufig.

#### **4.3.1.3.2.2 Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline**

Die Analyse des Endpunkts „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ der Studie ECZTRA 6 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Tralokinumab im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienverlauf (siehe folgende Tabelle 4-28). Zu Woche 16 zeigt sich unter Tralokinumab 300 mg im Mittel eine Verbesserung des SCORAD um -29,74 Punkte. Daraus resultiert ein mittlerer Behandlungsunterschied von -13,37 [95 %-KI: -18,4; -8,38] Punkten ( $p < 0,001$ ). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,67 [95 %-KI: -0,96; -0,37], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	97 (100)	68,3 (13,71)		94 (100)	67,4 (14,91)			
Woche 2	97 (100)	55,4 (15,59)	-12,78 (1,76)	94 (100)	59,2 (18,89)	-8,28 (1,79)	-4,50 [-9,43; 0,43] 0,073	-0,33 [-0,62; -0,05]
Woche 4	96 (99,0)	49,3 (16,99)	-18,86 (1,76)	90 (95,7)	54,7 (20,17)	-12,88 (1,81)	-5,98 [-11,0; -1,02] 0,018	-0,37 [-0,66; -0,08]
Woche 6	94 (96,9)	43,6 (19,42)	-24,40 (1,77)	91 (96,8)	52,1 (20,65)	-15,57 (1,80)	-8,84 [-13,8; -3,87] < 0,001	-0,48 [-0,78; -0,19]
Woche 8	95 (97,9)	40,9 (18,23)	-27,17 (1,77)	88 (93,6)	49,6 (20,33)	-17,65 (1,82)	-9,52 [-14,5; -4,54] < 0,001	-0,54 [-0,84; -0,25]
Woche 10	93 (95,9)	39,0 (19,16)	-29,52 (1,78)	86 (91,5)	49,3 (20,83)	-17,91 (1,83)	-11,62 [-16,6; -6,60] < 0,001	-0,61 [-0,91; -0,31]
Woche 12	93 (95,9)	39,5 (19,84)	-28,16 (1,78)	90 (95,7)	48,6 (20,94)	-18,67 (1,81)	-9,50 [-14,5; -4,51] < 0,001	-0,48 [-0,78; -0,19]
Woche 14	95 (97,9)	37,9 (20,73)	-30,11 (1,77)	83 (88,3)	46,0 (20,48)	-20,64 (1,84)	-9,47 [-14,5; -4,45] < 0,001	-0,49 [-0,79; -0,19]
Woche 16	95 (97,9)	38,3 (20,94)	-29,74 (1,77)	87 (92,6)	50,1 (20,98)	-16,36 (1,82)	-13,37 [-18,4; -8,38] < 0,001	-0,67 [-0,96; -0,37]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie								

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

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten. 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. <sup>1</sup> Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; 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> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: <i>Standard Deviation / Standardabweichung</i> ; SE: <i>Standard Error / Standardfehler</i>								

**4.3.1.3.2.1 Ergänzende Analysen: SCORAD75**

Tabelle 4-29: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 in der fortgesetzten und offenen Behandlungsphase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

<b>ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Ansprechen zu Woche 16<sup>1</sup></b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q4W</b>
<b>SCORAD75</b>		
n/N (%)	3/11 (27,3)	6/13 (46,2)
<b>ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Initial kein ausreichendes Ansprechen</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Placebo</b>
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W± TCS/TCI</b>	
<b>SCORAD75</b>		
n/N (%)	16/70 (22,9)	19/79 (24,1)
<p>Das Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab oder Placebo in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und zu Woche 16 in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 52 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; N: Anzahl Patienten mit beobachtetem Wert zum genannten Zeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i></p>		

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 52 Wochen in der fortgesetzten Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zeigt die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl im zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in beiden Studienarmen können derzeit keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit der beiden Dosierungsintervalle getroffen werden. 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 [1].

Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zu Woche 52 die hohe Wirksamkeit von Tralokinumab ggf. in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS. Auch bei den Patienten, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und in die offene Behandlungsphase überführt wurden, ist eine weitere Verbesserung der Hautsymptome bis Woche 52 zu beobachten. Dies zeigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 [27], dessen Anwendung in nationalen und internationalen Leitlinien [22, 23] empfohlen wird und der im Rahmen der vorgestellten Studie 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 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Juckreiz“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>Juckreiz gilt als eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, und wird von Patienten oft als quälend oder fast unerträglich beschrieben [22, 29]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)</li> <li>• Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 3</math> Punkte zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)</li> <li>• Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)</li> </ul> <p>Alle drei dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [68] präspezifiziert.</p> <p>Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert <math>\geq 4</math> bzw. <math>\geq 3</math> Punkten aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten. NRS: Numerische Rating-Skala</p>

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 „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
<b>ECZTRA 6</b>	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppe Phase-III-Studien. Die

Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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.

#### 4.3.1.3.3.1 Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup>	RR [95 %-KI] <sup>3</sup> OR [95 %-KI] <sup>3</sup> RD [95 %-KI] <sup>3</sup>	p-Wert <sup>3</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	96	32 (33,3)	1,9 [1,11; 3,21] 2,4 [1,17; 4,76]	0,0141
Placebo ± Rescue	90	16 (17,8)	15,7 [3,43; 27,88]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.				
<sup>1</sup> Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert $\geq 4$ Punkten in der Skala für den schlimmsten Juckreiz aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
<sup>2</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>3</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.				
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				

Für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ zeigt sich für Tralokinumab 300 mg ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (p = 0,0141). Mit Tralokinumab 300 mg erreichen 33,3 % der

Patienten den genannten Endpunkt. Dagegen gelingt dies unter Placebo nur bei 17,8 % der Patienten. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,11; 3,21]. Dementsprechend erreichen Patienten, die mit Tralokinumab 300 mg behandelt werden, diesen Endpunkt im Vergleich zur Kontrolle etwa doppelt so häufig.

#### 4.3.1.3.3.2 Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 3$  Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup>	RR [95 %-KI] <sup>3</sup> OR [95 %-KI] <sup>3</sup> RD [95 %-KI] <sup>3</sup>	p-Wert <sup>3</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	96	38 (39,6)	1,3 [0,87; 1,93]	0,2017
Placebo ± Rescue	91	28 (30,8)	1,5 [0,81; 2,74] 9,0 [-4,61; 22,61]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.				
<sup>1</sup> Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert $\geq 3$ Punkten in der Skala für den schlimmsten Juckreiz aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
<sup>2</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>3</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA 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				

Die Anwendung des zweiten präspezifizierten Schwellenwertes der Studie ECZTRA 6, einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes im wöchentlichen Durchschnitt von  $\geq 3$  Punkten im Vergleich zu Baseline, zeigt einen numerischen Vorteil von Tralokinumab 300 mg gegenüber Placebo. Mit Tralokinumab 300 mg erreichen 39,6 % der Patienten den genannten Endpunkt. Dagegen gelingt dies unter Placebo nur bei 30,8 % der Patienten. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,3 [95 %-KI: 0,87; 1,93].

#### **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 4-34). So ergibt sich in der Studie ECZTRA 6 zu Woche 16 ein Behandlungsunterschied von -0,87 [95 %-KI: -1,48; -0,27] Punkten ( $p = 0,005$ ). Die Effektstärke nach Hedges'  $g$  beträgt -0,36 [95 %-KI: -0,67; -0,05].

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	96 (99,0)	7,8 (1,53)		92 (97,9)	7,5 (1,65)			
Woche 1	94 (96,9)	7,2 (1,70)	-0,66 (0,21)	90 (95,7)	7,0 (1,77)	-0,51 (0,22)	-0,15 [-0,75; 0,44] 0,612	-0,11 [-0,40; 0,18]
Woche 2	94 (96,9)	6,7 (1,97)	-1,11 (0,21)	91 (96,8)	6,8 (1,89)	-0,71 (0,22)	-0,40 [-1,00; 0,19] 0,184	-0,24 [-0,53; 0,05]
Woche 3	94 (96,9)	6,2 (2,18)	-1,51 (0,21)	89 (94,7)	6,5 (1,89)	-1,06 (0,22)	-0,45 [-1,05; 0,15] 0,138	-0,24 [-0,53; 0,05]
Woche 4	91 (93,8)	6,1 (2,24)	-1,70 (0,21)	89 (94,7)	6,3 (1,97)	-1,22 (0,22)	-0,48 [-1,08; 0,11] 0,112	-0,25 [-0,54; 0,05]
Woche 5	94 (96,9)	5,8 (2,26)	-2,05 (0,21)	85 (90,4)	6,0 (1,99)	-1,63 (0,22)	-0,43 [-1,03; 0,17] 0,163	-0,21 [-0,50; 0,09]
Woche 6	92 (94,8)	5,8 (2,30)	-2,05 (0,21)	86 (91,5)	5,8 (2,23)	-1,77 (0,22)	-0,27 [-0,87; 0,33] 0,371	-0,12 [-0,42; 0,17]
Woche 7	91 (93,8)	5,5 (2,21)	-2,30 (0,21)	82 (87,2)	5,8 (1,97)	-1,84 (0,22)	-0,45 [-1,06; 0,15] 0,139	-0,22 [-0,52; 0,08]
Woche 8	91 (93,8)	5,4 (2,31)	-2,45 (0,21)	85 (90,4)	5,5 (2,20)	-2,04 (0,22)	-0,41 [-1,01; 0,19] 0,178	-0,19 [-0,48; 0,11]
Woche 9	92 (94,8)	5,1 (2,37)	-2,73 (0,21)	81 (86,2)	5,6 (2,08)	-1,99 (0,22)	-0,75 [-1,35; -0,14] 0,015	-0,34 [-0,64; -0,04]

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

Zeitpunkt	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 10	89 (94,7)	5,0 (2,47)	-2,77 (0,21)	83 (88,3)	5,4 (2,33)	-2,08 (0,22)	-0,70 [-1,30; -0,09] 0,024	-0,29 [-0,59; 0,01]
Woche 11	88 (90,7)	5,0 (2,33)	-2,79 (0,21)	79 (84,0)	5,4 (2,30)	-2,13 (0,22)	-0,65 [-1,26; -0,05] 0,034	-0,29 [-0,59; 0,02]
Woche 12	88 (90,7)	5,0 (2,33)	-2,78 (0,21)	85 (90,4)	5,4 (2,34)	-2,12 (0,22)	-0,65 [-1,25; -0,05] 0,034	-0,27 [-0,57; 0,03]
Woche 13	90 (92,8)	5,0 (2,35)	-2,83 (0,21)	81 (86,2)	5,3 (2,37)	-2,20 (0,22)	-0,63 [-1,23; -0,02] 0,043	-0,26 [-0,56; 0,04]
Woche 14	86 (88,7)	4,8 (2,42)	-2,95 (0,21)	79 (84,0)	5,2 (2,44)	-2,29 (0,22)	-0,66 [-1,27; -0,05] 0,033	-0,27 [-0,57; 0,04]
Woche 15	84 (86,6)	4,8 (2,43)	-2,97 (0,22)	77 (81,9)	5,2 (2,26)	-2,32 (0,22)	-0,65 [-1,26; -0,04] 0,038	-0,27 [-0,58; 0,04]
Woche 16	88 (90,7)	4,8 (2,48)	-2,96 (0,21)	78 (83,0)	5,5 (2,26)	-2,09 (0,22)	-0,87 [-1,48; -0,27] 0,005	-0,36 [-0,67; -0,05]

Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.  
Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.

<sup>1</sup> Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS

<sup>2</sup> 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.

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*

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

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

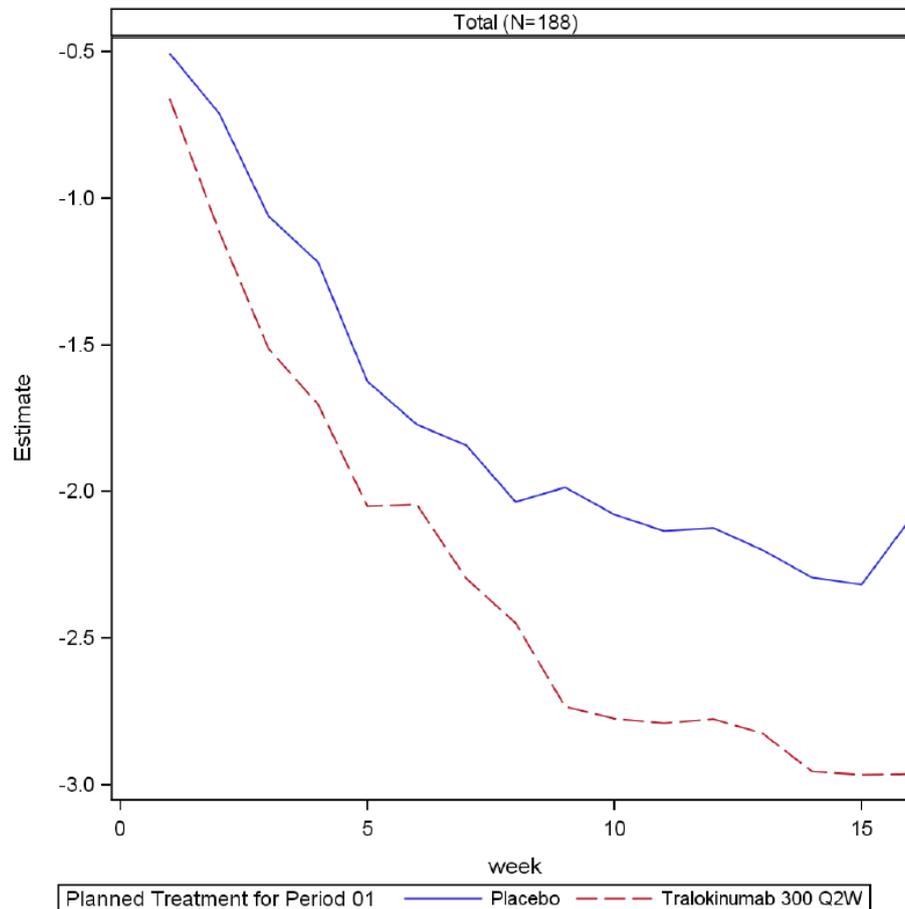


Abbildung 4-3: Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 4-3) verdeutlicht die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab 300 mg fällt dabei stärker aus als unter Placebo.

#### 4.3.1.3.3.4 Ergänzende Analysen: Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte bzw. $\geq 3$ Punkte

Tabelle 4-35: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte bzw.  $\geq 3$  Punkte im wöchentlichen Durchschnitt in der fortgesetzten und offenen Behandlungsphase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52		
Ansprechen zu Woche 16 <sup>1</sup>	Tralokinumab 300 mg Q2W	
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W
<b>Juckreiz</b>		
<i>Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 4</math> Punkte<sup>2</sup></i>		
n/N (%)	2/11 (18,2)	2/13 (15,4)
<i>Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 3</math> Punkte<sup>2</sup></i>		
n/N (%)	3/11 (27,3)	5/13 (38,5)
ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52		
Initial kein ausreichendes Ansprechen	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab 300 mg Q2W $\pm$ TCS/TCI	
<b>Juckreiz</b>		
<i>Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 4</math> Punkte<sup>2</sup></i>		
n/N (%)	16/69 (23,2)	29/75 (38,7)
<i>Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 3</math> Punkte<sup>2</sup></i>		
n/N (%)	26/69 (37,7)	37/76 (48,7)
<p>Das Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab oder Placebo in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und zu Woche 16 in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 52 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.</p> <p><sup>2</sup> Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert <math>\geq 4</math> bzw. <math>\geq 3</math> Punkten in der Skala für den schlimmsten Juckreiz aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; 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></p>		

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 52 Wochen in der fortgesetzten Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zeigt die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl im zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in beiden Studienarmen können derzeit keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit der beiden Dosierungsintervalle getroffen werden. 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 [1].

Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zu Woche 52 die langfristig hohe Wirksamkeit von Tralokinumab ggf. in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS. So bleibt bei den Patienten der Behandlungseffekt von Tralokinumab auch langfristig erhalten.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 [35, 36] und wurde im Rahmen der vorgestellten Studie 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 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Schlafstörungen“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>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 [30, 39-42]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung zur Veränderung der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [68] präspezifiziert.</p>
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 4-37: 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
<b>ECZTRA 6</b>	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppierte Phase-III-Studie. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den

Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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 zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung von -3,00 Punkten unter Tralokinumab 300 mg (siehe folgende Tabelle 4-38). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber Placebo von -0,83 [95 %-KI: -1,48; -0,18] Punkten ( $p = 0,013$ ).

Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,31 [95 %-KI: -0,62; -0,01].

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

Tabelle 4-38: 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 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	96 (99,0)	6,8 (2,12)		92 (97,9)	6,8 (2,06)			
Woche 1	94 (97,0)	6,1 (2,23)	-0,77 (0,23)	91 (96,8)	6,4 (2,21)	-0,40 (0,23)	-0,37 [-1,00; 0,02] 0,258	-0,25 [-0,54; 0,04]
Woche 2	94 (97,0)	5,8 (2,29)	-1,06 (0,23)	90 (95,7)	6,0 (2,35)	-0,76 (0,23)	-0,30 [-0,94; 0,33] 0,350	-0,16 [-0,45; 0,13]
Woche 3	94 (97,0)	5,3 (2,40)	-1,50 (0,23)	89 (94,7)	5,7 (2,31)	-1,09 (0,23)	-0,41 [-1,05; 0,23] 0,205	-0,20 [-0,49; 0,09]
Woche 4	91 (93,8)	5,2 (2,48)	-1,61 (0,23)	89 (94,7)	5,5 (2,29)	-1,25 (0,23)	-0,36 [-1,00; 0,28] 0,268	-0,17 [-0,46; 0,13]
Woche 5	94 (97,0)	4,9 (2,57)	-1,99 (0,23)	85 (90,4)	5,1 (2,41)	-1,68 (0,23)	-0,30 [-0,95; 0,34] 0,353	-0,12 [-0,42; 0,17]
Woche 6	92 (94,8)	4,9 (2,64)	-1,99 (0,23)	86 (91,5)	4,9 (2,56)	-1,87 (0,23)	-0,12 [-0,76; 0,52] 0,711	-0,05 [-0,34; 0,25]
Woche 7	91 (93,8)	4,7 (2,51)	-2,22 (0,23)	82 (87,2)	4,8 (2,47)	-1,98 (0,24)	-0,24 [-0,88; 0,41] 0,466	-0,10 [-0,40; 0,20]
Woche 8	91 (93,8)	4,6 (2,52)	-2,36 (0,23)	85 (90,4)	4,6 (2,46)	-2,17 (0,23)	-0,18 [-0,83; 0,46] 0,573	-0,07 [-0,37; 0,22]
Woche 9	92 (94,8)	4,3 (2,55)	-2,59 (0,23)	81 (86,2)	4,6 (2,26)	-2,17 (0,24)	-0,42 [-1,07; 0,22] 0,199	-0,17 [-0,47; 0,13]

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

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Woche 10	89 (91,7)	4,2 (2,66)	-2,64 (0,23)	83 (88,3)	4,4 (2,50)	-2,28 (0,24)	-0,35 [-1;00; 0,29] 0,281	-0,14 [-0,44; 0,16]
Woche 11	88 (93,6)	4,2 (2,62)	-2,71 (0,23)	79 (84,0)	4,4 (2,41)	-2,26 (0,24)	-0,46 [-1,10; 0,19] 0,169	-0,18 [-0,48; 0,12]
Woche 12	88 (93,6)	4,3 (2,65)	-2,66 (0,23)	85 (90,4)	4,5 (2,40)	-2,23 (0,23)	-0,43 [-1,07; 0,22] 0,191	-0,17 [-0,46; 0,13]
Woche 13	90 (92,8)	4,1 (2,57)	-2,83 (0,23)	81 (86,2)	4,3 (2,44)	-2,31 (0,24)	-0,52 [-1,17; 0,12] 0,112	-0,20 [-0,50; 0,101]
Woche 14	86 (88,7)	3,9 (2,63)	-2,90 (0,23)	79 (84,0)	4,3 (2,60)	-2,36 (0,24)	-0,54 [-1,19; 0,11] 0,105	-0,20 [-0,51; 0,10]
Woche 15	84 (86,6)	3,8 (2,53)	-3,06 (0,23)	77 (81,9)	4,3 (2,43)	-2,39 (0,24)	-0,67 [-1,32; -0,02] 0,044	-0,26 [-0,57; 0,05]
Woche 16	88 (90,7)	3,8 (2,56)	-3,00 (0,23)	78 (83,0)	4,6 (2,48)	-2,17 (0,24)	-0,83 [-1,48; -0,18] 0,013	-0,31 [-0,62; -0,01]

Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.  
Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.

<sup>1</sup> 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; NRS: Numerische Rating-Skala; SD: *Standard Deviation* / Standardabweichung; SE: *Standard Error* / Standardfehler

### 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 zusätzlich grafisch dargestellt.

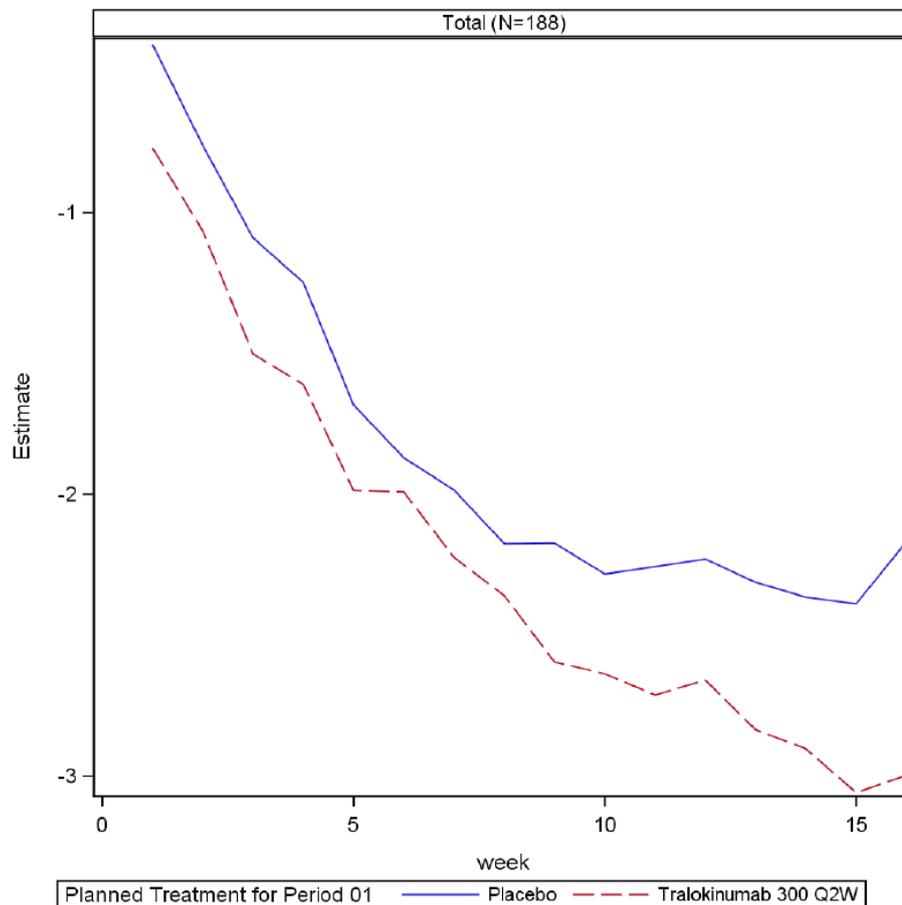


Abbildung 4-4: Veränderung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt) bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 4-4) verdeutlicht die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des Wertes der *Eczema-related-Sleep-NRS* im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab 300 mg fällt dabei stärker aus als unter Placebo, 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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 NRS ist grundsätzlich als geeignet anzusehen um eine patientenindividuelle Einschätzung von Schlafstörungen abzubilden. Auf Grund der im Rahmen der vorgestellten Studie 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „POEM“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>Der POEM stellt einen anerkannten, validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis dar [43]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des POEM um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 16 im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Alle dargestellten Operationalisierungen waren im Studienprotokoll [68] präspezifiziert.</p>
<p>Für die Auswertung der Responder-Analyse wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert <math>\geq 4</math> Punkte aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten. POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i></p>	

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 4-40: 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
<b>ECZTRA 6</b>	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppierte Phase-III-Studie. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das

Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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-Analyse mit etablierter und validierter Operationalisierung. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt.

#### 4.3.1.3.5.1 Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N <sup>1</sup>	n (%) <sup>2</sup>	RR [95 %-KI] <sup>3</sup> OR [95 %-KI] <sup>3</sup> RD [95 %-KI] <sup>3</sup>	p-Wert <sup>3</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 94; Placebo: FAS = 97				
Tralokinumab ± Rescue	94	70 (74,5)	1,6 [1,22; 2,03] 3,2 [1,70; 5,92]	0,0002
Placebo ± Rescue	87	41 (47,1)	27,0 [13,17; 40,84]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
<sup>1</sup> Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen POEM $\geq 4$ Punkte aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.				
<sup>2</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>3</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.				
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				

Die Responder-Analyse des Endpunkts „Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline“ zeigt in der Studie ECZTRA 6 einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab 300 mg im Vergleich mit Placebo (p = 0,0002). Unter Behandlung mit

Tralokinumab 300 mg erreichen 74,5 % der Patienten den genannten Endpunkt, unter Placebo ist dies nur bei 47,1 % der Patienten der Fall. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,6 [95 %-KI: 1,22; 2,03].

Somit erreichen Patienten durch die Behandlung mit Tralokinumab 300 mg im Vergleich zur Kontrolle mit einer etwa 60 % höheren Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung der mittels POEM erfassten Symptome der atopischen 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 6. Unter Tralokinumab 300 mg zeigen sich ab Woche 2 signifikante und kontinuierliche Unterschiede (siehe folgende Tabelle 4-42). Nach 16 Wochen ist ein Behandlungsunterschied von -4,44 [95 %-KI: -6,31; -2,57] Punkten zugunsten von Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo sichtbar ( $p < 0,001$ ). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,59 [95 %-KI: -0,89; -0,28], der Effekt ist demnach als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	94 (96,9)	20,1 (5,83)		87 (92,6)	20,8 (5,59)			
Woche 2	93 (95,9)	15,7 (6,02)	-4,56 (0,65)	86 (91,5)	18,1 (6,90)	-2,47 (0,68)	-2,09 [-3,95; -0,23] 0,027	-0,37 [-0,66; -0,07]
Woche 4	91 (93,8)	13,8 (6,32)	-6,45 (0,66)	82 (87,2)	16,4 (6,70)	-4,21 (0,69)	-2,24 [-4,11; -0,36] 0,019	-0,33 [-0,63; -0,03]
Woche 6	91 (93,8)	12,8 (6,65)	-7,44 (0,66)	82 (87,2)	16,1 (7,75)	-4,56 (0,69)	-2,88 [-4,76; -1,00] 0,003	-0,39 [-0,69; -0,09]
Woche 8	91 (93,8)	11,7 (6,15)	-8,63 (0,66)	82 (87,2)	14,9 (7,61)	-5,62 (0,69)	-3,00 [-4,88; -1,13] 0,002	-0,41 [-0,72; -0,11]
Woche 12	88 (90,7)	11,8 (6,80)	-8,34 (0,66)	83 (88,3)	15,8 (7,32)	-4,68 (0,69)	-3,67 [-5,55; -1,79] < 0,001	-0,50 [-0,80; -0,20]
Woche 16	92 (94,8)	11,4 (6,80)	-8,78 (0,66)	83 (88,3)	16,1 (7,33)	-4,34 (0,69)	-4,44 [-6,31; -2,57] < 0,001	-0,59 [-0,89; -0,28]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline. <sup>1</sup> Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS								

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

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<p>FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; 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>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; SD: <i>Standard Deviation / Standardabweichung</i>; SE: <i>Standard Error / Standardfehler</i></p>								

### Grafische Darstellung: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline

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

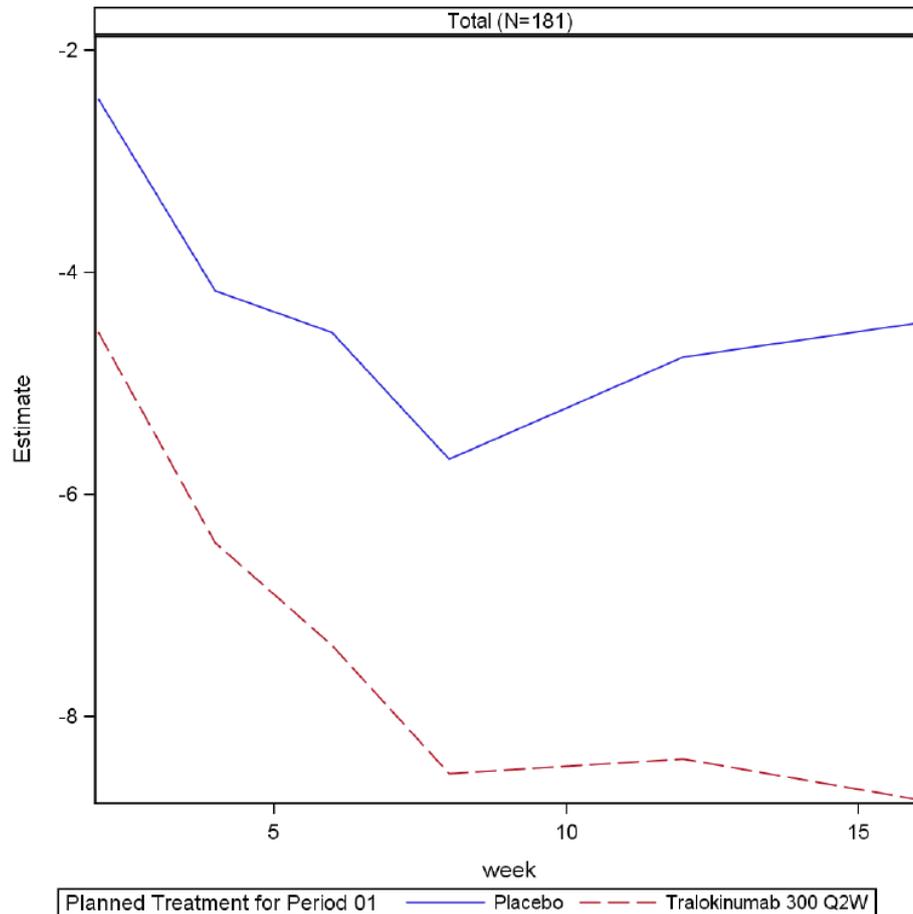


Abbildung 4-5: Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 4-5) verdeutlicht die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des POEM im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab fällt dabei stärker aus als unter Placebo, 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  $\geq 4$  Punkte**

Tabelle 4-43: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um  $\geq 4$  Punkte in der fortgesetzten und offenen Behandlungsphase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52		
<b>Ansprechen zu Woche 16<sup>1</sup></b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q4W</b>
<b>Verbesserung des POEM um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zu Baseline<sup>2</sup></b>		
n/N (%)	4/10 (40,0)	6/13 (46,2)
ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52		
<b>Initial kein ausreichendes Ansprechen</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Placebo</b>
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W<math>\pm</math> TCS/TCI</b>	
<b>Verbesserung des POEM um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zu Baseline<sup>2</sup></b>		
n/N (%)	52/68 (76,5)	54/75 (72,0)
<p>Das Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab oder Placebo in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und zu Woche 16 in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 52 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.</p> <p><sup>2</sup> Für die Auswertung der Responder-Analysen wurden jeweils nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen POEM <math>\geq 4</math> Punkte aufwiesen und die geforderte Verbesserung somit erreichen konnten.</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; 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>; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i></p>		

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 52 Wochen in der fortgesetzten Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zeigt die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl im zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in beiden Studienarmen können derzeit keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit der beiden Dosierungsintervalle getroffen werden. 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 [1].

Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zu Woche 52 die langfristig hohe Wirksamkeit von Tralokinumab ggf. in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS. So bleibt bei den Patienten der Behandlungseffekt von Tralokinumab auch langfristig erhalten.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 [43]. Er ist als verlässliches Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptome in den relevanten Leitlinien gelistet [22, 23, 46] und wurde im Rahmen der vorgestellten Studie 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CDLQI

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „CDLQI“

Studie	Operationalisierung
<b>ECZTRA 6</b>	<p>Der (C)DLQI stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [55, 56]. 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 [55]. Somit ergibt sich ein Maximalwert von 30 Punkten, wobei eine niedrige Punktzahl mit einer besseren Lebensqualität korreliert. Der (C)DLQI wird von nationalen und internationalen Leitlinien [22, 46] als valides Mittel zur Erfassung der Lebensqualität empfohlen. Die Erfassung des CDLQI erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Visiten alle zwei Wochen und ab Woche 8 alle vier Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1 in Woche 16</li> <li>• Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der Veränderung im Vergleich zu Baseline war im Studienprotokoll [68] präspezifiziert.</p>
<p>Im Protokoll der Studie ECZTRA 6 war zudem eine Responder-Analyse zur Verbesserung des CDLQI um <math>\geq 4</math> Punkte in Woche 16 präspezifiziert. Im Vergleich zur Operationalisierung als CDLQI 0/1 ist diese jedoch als redundant zu sehen. Da die Operationalisierung mittels CDLQI 0/1 bereits in früheren Verfahren vom G-BA als patientenrelevant anerkannt wurde, wird nur diese im Dossier dargestellt.</p> <p>CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; CDLQI 0/1: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität.</p>	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „CDLQI“ 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
<b>ECZTRA 6</b>	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppe Phase-III-Studien. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt verblindet. Die Grundlage der Auswertung stellt jeweils das Full-Analysis-Set dar. Von den insgesamt 301 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 9 Patienten aufgrund einer Verletzung der GCP in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) von der Auswertung ausgenommen. Das Full-Analysis-Set umfasst damit 292 Patienten, dies entspricht 97 % der randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wird daher als erfüllt angesehen. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Zusätzlich liegen keine weiteren, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Aspekte vor. Daher ist das Verzerrungspotential des Endpunkts in der Studie ECZTRA 6 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-Analyse mit etablierter und validierter Operationalisierung. Die mittlere Änderung im Zeitverlauf wird als ergänzende Evidenz dargestellt.

#### 4.3.1.3.6.1 Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b>				
Tralokinumab 300 mg: FAS = 94; Placebo: FAS = 97				
Tralokinumab ± Rescue	97	14 (14,4)	2,0 [0,85; 4,81] 2,2 [0,84; 5,70]	0,1060
Placebo ± Rescue	94	7 (7,4)	7,4 [-1,41; 16,24]	
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem erfassten Wert in Woche 16 (N)				
<sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.				
CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; 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				

Die Ergebnisse des Endpunkts „Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1“ der Studie ECZTRA 6 zeigen einen numerischen Vorteil für Tralokinumab 300 mg zu Woche 16 gegenüber Placebo. So zeigen 14,4 % der Patienten nach Behandlung mit Tralokinumab 300 mg keine bzw. kaum noch Einschränkungen in der Lebensqualität, unter Placebo trifft dies nur auf 7,4 % der Patienten zu. Das relative Risiko beträgt 2,0 [95 %-KI: 0,85; 4,81].

#### 4.3.1.3.6.2 Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline

Die Auswertung des kontinuierlichen Endpunkts „Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline“ der Studie ECZTRA 6 (siehe folgende Tabelle 4-47) zeigt zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Vorteil von Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo. Patienten unter Tralokinumab 300 mg erreichen im Mittel eine Verbesserung um -7,19 Punkte, der mittlere Behandlungsunterschied nach 16 Wochen beträgt -2,21 [95 %-KI: -3,59; -0,83] Punkte (p = 0,002). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,33 [95 %-KI: -0,63; -0,03].

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6</b>								
Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94								
Baseline	94 (96,9)	13,4 (7,26)		89 (94,7)	13,3 (6,04)			
Woche 2	93 (95,9)	9,1 (5,75)	-4,29 (0,49)	88 (93,6)	9,9 (5,59)	-3,41 (0,50)	-0,88 [-2,25; 0,49] 0,206	-0,16 [-0,46; 0,13]
Woche 4	91 (93,8)	7,6 (5,56)	-5,75 (0,49)	84 (89,4)	9,3 (5,98)	-3,97 (0,51)	-1,78 [-3,17; -0,40] 0,012	-0,29 [-0,59; 0,01]
Woche 6	91 (93,8)	7,2 (5,56)	-6,07 (0,49)	84 (89,4)	8,7 (5,91)	-4,69 (0,51)	-1,39 [-2,77; -0,00] 0,050	-0,22 [-0,52; 0,08]
Woche 8	92 (94,8)	6,6 (5,01)	-6,69 (0,49)	84 (89,4)	7,1 (5,06)	-6,24 (0,51)	-0,45 [-1,83; 0,94] 0,525	-0,07 [-0,37; 0,22]
Woche 12	87 (89,7)	6,4 (5,42)	-6,84 (0,49)	85 (90,4)	7,9 (5,33)	-5,36 (0,50)	-1,48 [-2,87; -0,09] 0,037	-0,23 [-0,53; 0,07]
Woche 16	92 (94,8)	6,1 (5,47)	-7,19 (0,49)	84 (89,4)	8,3 (5,27)	-4,98 (0,51)	-2,21 [-3,59; -0,83] 0,002	-0,33 [-0,63; -0,03]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.								
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil im Verhältnis zur Anzahl Patienten im FAS								

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

	Tralokinumab ± Rescue			Placebo ± Rescue			Tralokinumab vs. Placebo	
Zeitpunkt	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	N (%) <sup>1</sup>	MW (SD)	Mittlere Veränderung zu Baseline LSM (SE)	LSM Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
CDLQI: <i>Children's 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								

**Grafische Darstellung: Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline**

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

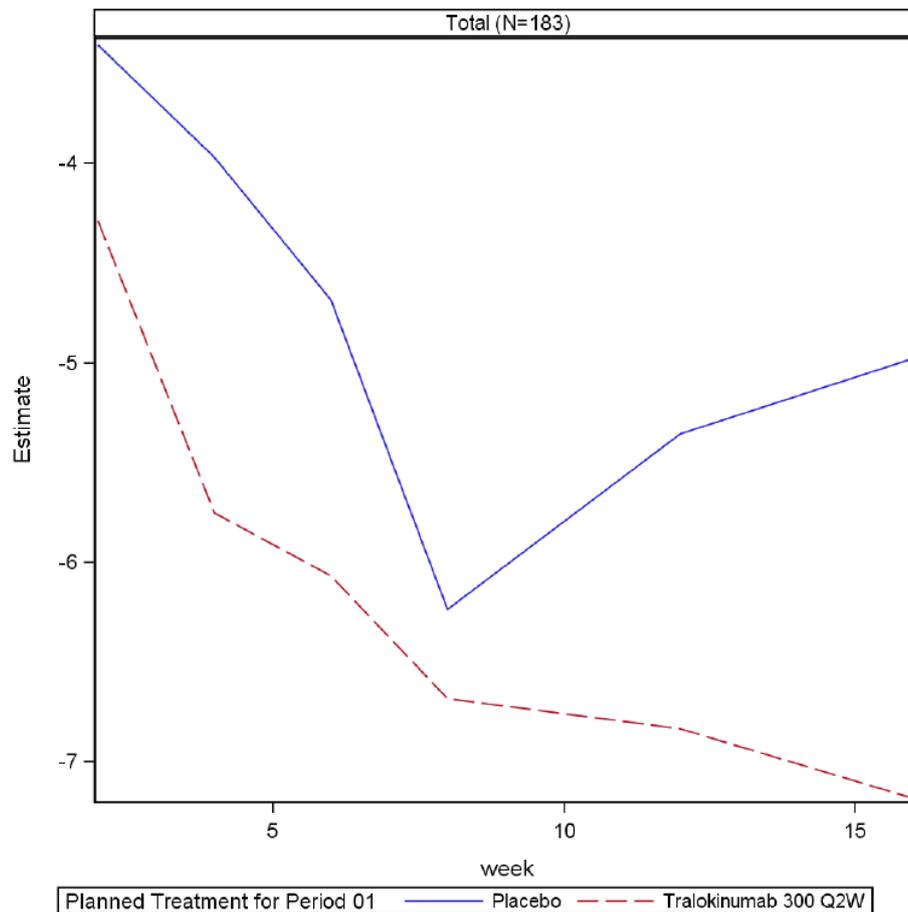


Abbildung 4-6: Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline bis Woche 16, Studie ECZTRA 6, Tralokinumab 300 mg

Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 4-6) verdeutlicht die im gesamten Studienverlauf zunehmende Verringerung des CDLQI im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung unter Tralokinumab fällt dabei stärker aus als unter Placebo. Während sich unter Placebo nach anfänglicher Verbesserung eine erneute Verschlechterung zeigt, wird unter Tralokinumab eine stabile Verbesserung der Lebensqualität erreicht.

**4.3.1.3.6.3 Ergänzende Analysen: CDLQI 0/1**

Tabelle 4-48: Deskriptive Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1 in der fortgesetzten und offenen Behandlungsphase zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

<b>ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Ansprechen zu Woche 16<sup>1</sup></b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q4W</b>
<b>Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1</b>		
n/N (%)	2/11 (18,2)	4/13 (30,8)
<b>ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52</b>		
<b>Initial kein ausreichendes Ansprechen</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W</b>	<b>Placebo</b>
<b>Behandlung ab Woche 16</b>	<b>Tralokinumab 300 mg Q2W± TCS/TCI</b>	
<b>Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1</b>		
n/N (%)	10/70 (14,3)	15/79 (19,0)
<p>Das Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die zuvor Tralokinumab oder Placebo in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und zu Woche 16 in die offene Behandlungsphase überführt wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder fehlenden Werten zu Woche 52 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.</p> <p>CDLQI 0/1: <i>Children's 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></p>		

Der numerische Vergleich der Ansprechraten nach 52 Wochen in der fortgesetzten Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zeigt die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl im zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in beiden Studienarmen können derzeit keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit der beiden Dosierungsintervalle getroffen werden. 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 [1].

Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 zu Woche 52 die langfristig hohe Wirksamkeit von Tralokinumab ggf. in Kombination mit einer Begleittherapie aus TCS. Auch bei einigen Patienten, die innerhalb der ersten 16 Wochen IGA 0/1 bzw. EASI75 noch nicht erreicht haben und in die offene Behandlungsphase überführt wurden, ist eine weitere Verbesserung der Hautsymptome bis Woche 52 zu beobachten. Dies zeigt, dass auch Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen nach 16 Wochen von einer weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls für ein vierwöchentliches Dosierungsintervall in Frage kommen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 CDLQI stellt einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen dar [55], der von nationalen und internationalen Leitlinien [22, 46] valides Mittel zur Bestimmung der Lebensqualität empfohlen wird. Der CDLQI wurde im Rahmen der vorgestellten Studie nach standardisierten Vorgaben erhoben. Daher ist von einer Übertragbarkeit aller Studienergebnisse des Endpunkts „CDLQI“ 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 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 4-49: Operationalisierung der Endpunkte für Sicherheit und unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ECZTRA 6	<p>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 [63]. Innerhalb der Studie ECZTRA 6 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).</p> <p><b>Definition der unerwünschten Ereignisse</b></p> <p>Die Definition eines UE entspricht dem internationalen ICH-Standard [63] 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.</p> <p>Weiterhin umfasst diese Definition explizit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Versehentliche Verletzungen</li> <li>• Mit Studienprozeduren assoziierte Ereignisse</li> <li>• Gründe für sämtliche nachteiligen und ungeplanten Änderungen der Medikation (Dosis und/oder Arzneimittel)</li> <li>• Klinisch signifikante Verschlechterungen von bereits vorhandenen Erkrankungen</li> <li>• Gründe für Klinikaufnahme oder operative Eingriffe, sofern diese nicht bereits vor Studienteilnahme geplant waren.</li> </ul> <p><u>Schweregrade von unerwünschten Ereignissen</u></p> <p>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.</p> <p><b>Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</b></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches Auftreten eines medizinischen Ereignisses, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Tod des Patienten führt oder lebensbedrohlich ist</li> <li>• 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.</li> </ul>

- 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, für die Daten zur Sicherheit nach Baseline vorliegen und die nicht in den Zentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) in die Studie aufgenommen wurden. 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:
  - Augenerkrankungen (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: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ICH: *International Council for Harmonisation*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; SAS: *Safety-Analysis-Set*; SOC: *System Organ Class* 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 4-50: 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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallelgruppierte Phase-III-Studien. Die Erfassung von UE erfolgt in der Studie ECZTRA 6 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. 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.*

**4.3.1.3.7.1 Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	0 (0)	-	-
Placebo ± Rescue	94	0 (0)	-	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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>				

In der Studie ECZTRA 6 traten keine Todesfälle auf.

**4.3.1.3.7.2 Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	63 (64,9)	1,05 [0,84; 1,30]	0,6720
Placebo ± Rescue	94	58 (61,7)	1,14 [0,63; 2,05] 3,0 [-11; 16,7]	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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>				

In der „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ zeigt sich in der Studie ECZTRA 6 zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tralokinumab 300 mg: p = 0,6720). So geben 64,9 % der Patienten unter Tralokinumab 300 mg im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis zu Protokoll, unter

Placebo ist dies bei 61,7 % der Patienten der Fall. Die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse wurde dabei vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ (mild: 48,5 % für Tralokinumab 300 mg, 42,6 % für Placebo; moderat: 33,0 % für Tralokinumab 300 mg, 33,0 % für Placebo) klassifiziert.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	61 (62,9)	1,11 [0,87; 1,40]	0,3953
Placebo ± Rescue	94	53 (56,4)	1,29 [0,72; 2,30] 6,0 [-7,9; 19,9]	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline  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>				

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 nur unwesentliche Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung (Tabelle 4-52).

#### 4.3.1.3.7.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	Placebo ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (10,3)	5 (5,3)	1,91 [0,68; 5,37] 1,95 [0,66; 5,77] 5,0 [-2,8; 12,8]	0,2062
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (38,1)	32 (34,0)	1,12 [0,77; 1,63] 1,20 [0,66; 2,18] 4,2 [-9,4; 17,7]	0,5510
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	11 (11,3)	4 (4,3)	2,53 [0,86; 7,51] 2,78 [0,85; 9,13] 6,8 [-0,71; 14,3]	0,0819
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	12 (12,4)	8 (8,5)	1,53 [0,67; 3,49] 1,65 [0,63; 4,32] 4,5 [-4,1; 13,0]	0,3102
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (10,3)	12 (12,8)	0,78 [0,36; 1,71] 0,75 [0,30; 1,86] -2,8 [-12,00; -6,09]	0,5397
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (12,4)	17 (18,1)	0,67 [0,33; 1,35] 0,63 [0,28; 1,41] -5,9 [-16,00; 4,25]	0,2615
<i>Dermatitis atopisch</i>	7 (7,2)	12 (12,8)	0,57 [0,22; 1,42] 0,55 [0,21; 1,44] -5,5 [-14,00; 3,14]	0,2092
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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				

In der Studie ECZTRA 6 traten innerhalb der 16-wöchigen Behandlungsphase unter Tralokinumab 300 mg am häufigsten UE der folgenden SOC auf: „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 4.3.1.3.7.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	1 (1,0)	0,20 [0,02; 1,63]	0,0918
Placebo ± Rescue	94	5 (5,3)	0,20 [0,02; 1,68] -4,3 [-9,40; 0,72]	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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>				

Die grundsätzlich niedrige Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie ECZTRA 6 bis Woche 16 verdeutlicht das gute, mit Placebo vergleichbare, Sicherheitsprofil von Tralokinumab. Lediglich ein Patient (1,0 %) unter Tralokinumab 300 mg berichtete von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (fünf Patienten – dies entspricht 5,3 % – mit SUE) ergibt sich ein relatives Risiko von 0,20 [95 %-KI: 0,02; 1,63], ohne statistische Signifikanz (p = 0,0918). Zudem wurden alle SUE vom Prüfarzt als nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Verbindung stehend („*not related to IMP*“) eingestuft.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	1 (1,0)	0,25 [0,03; 2,24]	0,1778
Placebo ± Rescue	94	4 (4,3)	0,25 [0,03; 2,26] -3,2 [-7,70; 1,43]	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline 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>				

Die Analyse des Endpunkts „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ ohne die PT „Dermatitis atopisch“ und „Pruritus“ zeigt nur unwesentliche Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung (Tabelle 4-55).

**4.3.1.3.7.5 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	Placebo ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Es liegen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor, die von mindestens 5 % der Patienten ODER mindestens 10 Teilnehmern UND 1 % in einem Studienarm berichtet wurden.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.  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				

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

#### 4.3.1.3.7.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Tralokinumab ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	Placebo ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94			
<b>Augenerkrankungen</b>			
4 (4,1)	2 (2,1)	1,92 [0,38; 9,74] 2,05 [0,35; 12,0] 2,0 [-2,8; 6,76]	0,4317
<b>Eczema herpeticum</b>			
0 (0,0)	1 (1,1)	0,00 [not est.] 0,00 [not est.] -1,1 [-3,1; 1,01]	0,3173
<b>Maligne Erkrankungen</b>			
Innerhalb der Studie ECZTRA 6 sind bis Woche 16 keine malignen Erkrankungen nach Randomisierung diagnostiziert worden.			
<b>Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern</b>			
2 (2,1)	2 (2,1)	1,02 [0,15; 7,10] 1,02 [0,14; 7,41] 0,0 [-4,0; 4,12]	0,9829
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS			
<sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline.			
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>			

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren im Studienprotokoll der Studie ECZTRA 6 Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis), Eczema herpeticum, maligne Erkrankungen und Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern, präspezifiziert.

Die Analyse dieser AESI zeigt in der Studie ECZTRA 6 keine Ergebnisse mit signifikanten Effekten zwischen den Studienarmen (siehe auch Tabelle 4-60).

Somit bestätigt sich auch in dieser Auswertung das sehr gute, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab.

#### 4.3.1.3.7.7 Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

Studienarm	N	n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Tralokinumab ± Rescue	97	0 (0,0)	-	-
Placebo ± Rescue	94	0 (0,0)	-	
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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>				

Die geringe Anzahl an Studienabbrüchen auf Grund von unerwünschten Ereignissen bestätigt die Erfahrungen früherer Studien zum guten, mit Placebo vergleichbaren, Sicherheitsprofil von Tralokinumab [69, 70]. Im Rahmen der Studie ECZTRA 6 brach kein Patient die Behandlung mit Tralokinumab 300 mg innerhalb der ersten 16 Wochen auf Grund von unerwünschten Ereignissen ab.

#### 4.3.1.3.7.8 Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

SOC <i>PT</i>	Tralokinumab ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	Placebo ± Rescue n (%) <sup>1</sup>	RR [95 %-KI] <sup>2</sup> OR [95 %-KI] <sup>2</sup> RD [95 %-KI] <sup>2</sup>	p-Wert <sup>2</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94				
Es liegen keine unerwünschten Ereignisse vor, die zum Studienabbruch geführt haben.				
<sup>1</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf die Anzahl der Patienten im SAS <sup>2</sup> Berechnung von RR, OR, RD und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. 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				

Wie bereits Tabelle 4-59 zu entnehmen, brach kein Patient die Studie ECZTRA 6 innerhalb der ersten 16 Wochen auf Grund von unerwünschten Ereignissen unter Tralokinumab 300 mg bzw. unter Placebo ab.

#### 4.3.1.3.7.9 Ergänzende Analysen: UE im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase sowie der offenen Behandlungsphase bis Woche 52 (ECZTRA 6)

Tabelle 4-61: Deskriptive Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der fortgesetzten Behandlungsphase sowie der offenen Behandlungsphase bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECZTRA 6)

ECZTRA 6, fortgesetzte Behandlungsphase, Woche 52		
Ansprechen zu Woche 16 <sup>1</sup>	Tralokinumab 300 mg Q2W	
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W
<b>Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b>		
n/N (%)	0/11 (0,0)	0/13 (0,0)
<b>Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse</b>		
n/N (%)	7/11 (63,6)	6/13 (46,2)
<b>Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</b>		
n/N (%)	0/11 (0,0)	0/13 (0,0)
<b>Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen</b>		
n/N (%)	0/11 (0,0)	0/13 (0,0)
ECZTRA 6, Übergang in offene Behandlungsphase, Woche 52		
Initial kein ausreichendes Ansprechen	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo
Behandlung ab Woche 16	Tralokinumab 300 mg Q2W± TCS/TCI	
<b>Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b>		
n/N (%)	0/79 (0,0)	0/81 (0,0)
<b>Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse</b>		
n/N (%)	49/79 (62,0)	56/81 (69,1)
<b>Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</b>		
n/N (%)	3/79 (3,8)	2/81 (2,5)
<b>Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen</b>		
n/N (%)	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)
Das Safety-Analysis-Set der fortgesetzten Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die an der fortgesetzten Behandlungsphase teilnahmen, mindestens einmal eine Studienmedikation erhielten und nicht in den Studienzentren 340 und 341 in die Studie aufgenommen wurden.		

Das Safety-Analysis-Set der offenen Behandlungsphase entspricht allen Patienten, die in die offene Behandlungsphase eintraten (unabhängig vom jeweiligen Zeitpunkt), mindestens einmal eine Studienmedikation in der offenen Behandlungsphase erhielten und nicht an den Studienzentren 340 und 341 in die Studie aufgenommen wurden.

<sup>1</sup> Responder-Status ist definiert als IGA 0/1 oder EASI75 zu Woche 16. Die weitere Auswertung erfolgt auf Basis der ab Woche 16 zugeteilten/randomisierten Behandlung.

EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EASI75: Verbesserung des *Eczema Area and Severity Index* um 75 % im Vergleich zu Baseline; IGA: *Investigator's Global Assessment*; N: Anzahl der Patienten im Safety-Analysis-Set der fortgesetzten bzw. der offenen Behandlungsphase; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Der numerische Vergleich zwischen einem zwei- oder vierwöchentlichen Dosierungsintervall mit Tralokinumab zeigt keine Auffälligkeiten in den Gesamtraten der UE, SUE oder Studienabbrüchen im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase bis Woche 52.

Auch der numerische Vergleich der UE, die während der offenen Behandlungsphase auftraten, zeigt keine neuen Auffälligkeiten. Die überwiegende Mehrheit der berichteten UE wurde vom Studienarzt als „mild“ (51,3 %) oder „moderat“ (35,6 %) eingestuft.

Insgesamt wird die Behandlung über 52 Wochen mit Tralokinumab (ggf. im Rahmen der offenen Behandlungsphase in Kombination mit TCS) von den Patienten gut vertragen, die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist zwischen den Behandlungsarmen numerisch vergleichbar.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (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 [63] geregelt, denen im Rahmen der vorgelegten Studie 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.

#### 4.3.1.3.8 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.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Innerhalb des Studienprotokolls der im Dossier dargestellten Studie ECZTRA 6 waren die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] sowie geografische Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] zur Subgruppenanalyse der primären Endpunkte „IGA 0/1“ und „EASI75“ zu Woche 16 präspezifiziert. Da der Komparator der Studie ECZTRA 6 nicht der vom G-BA festgelegten zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) entspricht, dient die Darstellung der Studie ECZTRA 6 im vorliegenden Dossier nicht der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, sondern zur Ableitung des medizinischen Nutzens von Tralokinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen. Daher werden im vorliegenden Dossier lediglich die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung zu Baseline sowie geografischer Region dargestellt. Weitere *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalysen würden keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung liefern. Weiterhin wird von der Durchführung von Subgruppenanalysen auf Ebene der SOC und PT abgesehen.

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline <sup>1</sup>	Geografische Region <sup>2</sup>
<b>Morbidität</b>		
EASI75	●	●
EASI90	○	○
Veränderung des EASI-Wertes im Vergleich zu Baseline <sup>3</sup>	n.d.	n.d.
SCORAD75	○	○
Veränderung des SCORAD-Wertes im Vergleich zu Baseline <sup>3</sup>	n.d.	n.d.
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline	○	○
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline	○	○
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline <sup>3</sup>	n.d.	n.d.

Endpunkt	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline <sup>1</sup>	Geografische Region <sup>2</sup>
Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline	○	○
Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline	○	○
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline <sup>3</sup>	n.d.	n.d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
CDLQI 0/1	○	○
Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline <sup>3</sup>	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche UE <sup>4</sup>	○	○
Schwerwiegende UE	○	○
Studienabbruch auf Grund von UE	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.	
AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.	
AESI: Eczema herpeticum	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.	
AESI: maligne Erkrankungen	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.	
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Behandlung benötigen	Für diesen Endpunkt wurden < 10 Ereignisse berichtet. Daher werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.	
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt</p> <p><sup>1</sup> [IGA 3/IGA 4]</p> <p><sup>2</sup> [Nordamerika/Europa/Asien/Australien/]</p> <p><sup>3</sup> 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.</p> <p><sup>4</sup> Da im Rahmen der Studien keine Todesfälle aufgetreten sind, wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt.</p> <p>AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; SCORAD: <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i></p>		

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 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.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests dargestellt. Sofern für Endpunkte sowohl binäre Operationalisierungen als auch die kontinuierliche Veränderung des Wertes im Vergleich zu Baseline im vorliegenden Dossier dargestellt werden, sind in Tabelle 4-63 ausschließlich die Analysen der Subgruppeninteraktionen auf Basis der binären Operationalisierung dargestellt. Die Interaktions-p-Werte zur kontinuierlichen Operationalisierung sowie die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen werden in einem separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ECZTRA 6 der Effektmodifikatoren „Schweregrad der Erkrankung zu Baseline“ und „Geografische Region“

Endpunkt	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline <sup>1</sup>	Geografische Region <sup>2</sup>
<b>Morbidität</b>		
EASI75	0,6402	0,8624
EASI90	0,7190	0,2292
SCORAD75	0,9959	0,3209
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline	0,5762	0,0618
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline	0,9431	0,1767
Veränderung des <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> -Wertes im Vergleich zu Baseline	0,8053	0,7014
Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline	0,7594	0,1724
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
CDLQI 0/1	0,6345	0,2570
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche UE <sup>3</sup>	0,2940	0,9367
Schwerwiegende UE	0,1969	Not est.
Dargestellt sind die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu Woche 16		
<sup>1</sup> [IGA 3/IGA 4]		
<sup>2</sup> [Nordamerika/Europa/Asien/Australien/]		

Endpunkt	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline <sup>1</sup>	Geografische Region <sup>2</sup>
<sup>3</sup> Da im Rahmen der Studien keine Todesfälle aufgetreten sind, wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt. AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; 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>		

Da in der Studie ECZTRA 6 keine signifikanten Interaktionstests identifiziert wurden (Tabelle 4-63), liegen für die Studie ECZTRA 6 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.*

Keine der durchgeführten Interaktionstests liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Somit sind die Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen als nicht relevant für die Bewertung der Studienergebnisse einzustufen. Daher wird nachfolgend auf die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen verzichtet, stattdessen sind die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen in einem separaten Appendix zu Modul 4 (Anhang 4-G) abgelegt.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

#### 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 wurde im vorliegenden Dossier die Studie ECZTRA 6 dargestellt.

ECZTRA 6 (LP0162-1334, NCT03526861):

- Studienbericht [3]
- Studienprotokoll [68]
- Studienregistereinträge [64-66]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-64: 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 4-65: 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.



*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 4.3.1.3.8.*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.8.***

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 4-73: 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 4-74: 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 4.3.1.3.8.**

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 6. Die im Dossier dargestellte Studie ECZTRA 6 ist placebokontrolliert und damit nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT Dupilumab geeignet. Zudem ist die Studie mit einer vergleichenden Studiendauer von 16 Wochen gemäß den Vorgaben des G-BA *formal* zu kurz, um für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Die Studie stellt aber die bestverfügbare Evidenz für Tralokinumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar und sollte dementsprechend für den Nachweis eines medizinischen Nutzens herangezogen werden. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) ist die Studie ECZTRA 6 der Evidenzstufe I b 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 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 in der hier vorliegenden Indikation 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: Aus dem Studienpool von Tralokinumab (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) kann nur die RCT ECZTRA 6 für die Patientenpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis herangezogen werden. Allerdings wird Tralokinumab in dieser Studie mit Placebo und nicht mit der zVT Dupilumab verglichen. Zudem erfüllt ECZTRA 6 *formal* nicht die gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren in dieser Indikation geforderte Studiendauer einer vergleichenden Behandlung von mindestens 24 Wochen. In der Studie ECZTRA 6 wurden die 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 68).

Gleichermaßen weist auch die einzige potentielle Vergleichsstudie für einen indirekten Vergleich, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (AD-1526) zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten untersucht, mit einer 16-wöchigen Behandlung *formal* eine zu kurze Studiendauer auf [5]. Die Studie AD-1526 ist damit ebenfalls nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet: Entsprechend wurde in einem früheren Verfahren zur Nutzenbewertung von Dupilumab die Studie AD-1526 vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [4].

Da zudem keine direkt vergleichenden klinischen Studien von Tralokinumab gegenüber Dupilumab an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vorliegen, ist auch ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall nicht möglich [6].

Somit wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab dargestellt. Diese Evidenz stellt die Studie ECZTRA 6 dar, die Tralokinumab und Placebo vergleicht, wobei im Rahmen einer Rescue-Medikation zusätzlich die Anwendung von TCS/TCI bzw. auch eine systemische Therapie, sofern medizinisch indiziert, möglich war. Entsprechend dem in der deutschen Leitlinie enthaltenen Stufenschema [7], erhielten die Patienten in der Studie ECZTRA 6 zunächst eine Basistherapie bestehend aus Emollientien. Beim Aufflammen von Ekzemen wurden die jugendlichen Patienten dann, entsprechend der klinischen Praxis, zunächst mit TCS therapiert [7]. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die topische Behandlung konnte dann, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes, eine systemische Therapie eingesetzt werden. Somit kommt die Vergleichstherapie in der Studie ECZTRA 6 der Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes aus topischer und systemischer Therapie nach.

Die Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Anwendungsgebiet zu zeigen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 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 4-75), Auswertungen zu kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 4-76) und die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-75: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] <sup>1</sup>	p-Wert <sup>1</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
<b>Morbidität</b>		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,9 [1,17; 2,99]	0,0075
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	3,1 [1,38; 7,04]	0,0035
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	7,3 [1,72; 31,34]	0,0012
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,9 [1,11; 3,21]	0,0141
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um $\geq 3$ Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,87; 1,93]	0,2017
Verbesserung des POEM um $\geq 4$ Punkte im Vergleich zu Baseline	1,6 [1,22; 2,03]	0,0002
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1	2,0 [0,85; 4,81]	0,1060
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. <sup>1</sup> Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. CDLQI 0/1: <i>Children's 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; 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		

Tabelle 4-76: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-6,97 [-10,2; -3,75] < 0,001	-0,53 [-0,83; -0,23]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-13,37 [-18,4; -8,38] < 0,001	-0,67 [-0,96; -0,37]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,87 [-1,48; -0,27] 0,005	-0,36 [-0,67; -0,05]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,83 [-1,48; -0,18] 0,013	-0,31 [-0,62; -0,01]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-4,44 [-6,31; -2,27] < 0,001	-0,59 [-0,89; -0,28]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline	-2,21 [-3,59; -0,83] 0,002	-0,33 [-0,63; -0,03]
<p>Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region 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 Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.</p> <p>CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Squares Mean</i>; 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></p>		

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] <sup>1</sup>	p-Wert <sup>1</sup>
<b>ECZTRA 6, Woche 16</b> Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94		
<b>Mortalität</b>		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,05 [0,84; 1,30]	0,6720
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,63]	0,0918
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	-	-
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>		
AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)	1,92 [0,38; 9,74]	0,4317
AESI: Eczema herpeticum	-	0,3173
AESI: Maligne Erkrankungen	-	-
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern	1,02 [0,15; 7,10]	0,9829
<sup>1</sup> Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis		

**Endpunktkategorie Mortalität:**

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

**Endpunktkategorie Morbidität:**

Innerhalb der Studie ECZTRA 6 wurde die Morbidität mittels einer Vielzahl von patientenrelevanten Instrumenten erhoben: EASI, SCORAD, Juckreiz, Schlafstörungen, und

POEM. Die meisten dieser Endpunkte zeigen zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des medizinischen Nutzens von Tralokinumab gegenüber dem Kontrollarm.

### ***EASI***

Im Hautscore EASI erreicht ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo ein EASI75- bzw. EASI90-Ansprechen, also eine Verbesserung des EASI um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 6 erreichen unter Tralokinumab 300 mg 37,1 % der Patienten gegenüber 20,2 % der Patienten im Placebo-Arm EASI75, womit sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,17; 2,99] ergibt ( $p = 0,0075$ ). EASI90 wird von 22,7 % der Patienten unter Tralokinumab 300 mg erreicht, während nur 7,4 % der Patienten unter Placebo in diesem Ausmaß ansprechen (RR: 3,1 [95 % KI: 1,38; 7,04],  $p = 0,0035$ ).

### ***SCORAD***

Im kombinierten Haut- und Symptomscore SCORAD erreicht ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo ein SCORAD75-Ansprechen, also eine Verbesserung um 75 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 6 erreichen zu Woche 16 unter Tralokinumab 300 mg 15,5 % der Patienten gegenüber 2,1 % der Patienten im Placebo-Arm SCORAD75, womit sich ein relatives Risiko von 7,3 [95 %-KI: 1,72; 31,34] ergibt ( $p = 0,0012$ ).

### ***Juckreiz***

Die Studie ECZTRA 6 zeigt nach 16 Wochen für Tralokinumab 300 mg einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo ( $p = 0,0141$ ) bezüglich der Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zu Baseline. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,11; 3,21].

Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um  $\geq 3$  Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen numerischen Vorteil für Tralokinumab 300 mg gegenüber Placebo.

### ***Schlafstörungen***

Die Symptomatik der Schlafstörungen wurde mittels *Eczema-related-Sleep-NRS* erhoben. In der Studie ECZTRA 6 zeigt sich zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung von -3,00 Punkten unter Tralokinumab 300 mg. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber Placebo von -0,83 [95 %-KI: -1,48; -0,18] Punkten ( $p = 0,013$ ). Die Effektstärke nach Hedges'  $g$  beträgt -0,31 [95 %-KI: -0,62; -0,01].

### ***POEM***

In der Studie ECZTRA 6 zeigen nach Behandlung mit Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten zu Woche 16 eine Verbesserung des POEM, einem patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis, um  $\geq 4$  Punkte

(74,5 % der Patienten mit Tralokinumab 300 mg vs. 47,1 % der Patienten mit Placebo, RR: 1,6 [95 %-KI: 1,22; 2,03],  $p = 0,0002$ ).

### ***Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität***

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studie ECZTRA 6 zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Morbidität im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome sowie eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen. Insgesamt ergibt sich für die jugendlichen Patienten durch die Abschwächung der Symptome der atopischen Dermatitis eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigt sich auch die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab (ggf. im Rahmen der offenen Behandlungsphase in Kombination mit TCS) sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall über insgesamt 52 Wochen hinweg.

### **Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

Innerhalb der Studie ECZTRA 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen CDLQI erfasst.

#### ***CDLQI***

Im CDLQI zeigt sich in der Studie ECZTRA 6 zu Woche 16 ein numerischer Vorteil im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1“, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität. Hier erreichen unter Tralokinumab 300 mg 14,4 % der Patienten den genannten Endpunkt, während unter Placebo dies nur für 7,4 % der Patienten zutrifft. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 2,0 [95 %-KI: 0,85; 4,81].

In der Studie ECZTRA 6 zeigt sich somit – konsistent zu den deutlichen Verbesserungen der Morbidität der Patienten – auch ein Trend zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Tralokinumab.

### **Endpunktkategorie Sicherheit:**

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der Studie ECZTRA 6 bestätigt das bereits aus früheren Studien bekannte, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit [6].

So zeigen in der Studie ECZTRA 6 sowohl die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE als auch die Gründe für Studienabbruch durch UE sowie die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Weiterhin zeigt sich, dass auch die Behandlung über 52 Wochen mit Tralokinumab (ggf. im Rahmen der offenen Behandlungsphase in Kombination mit TCS) von den Patienten gut vertragen wird.

***Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit***

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studie ECZTRA 6 zeigt sich ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil sowie die gute Verträglichkeit von Tralokinumab auch bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren.

**Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tralokinumab**

In diesem Dossier wird die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, dargestellt. Da es sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie handelt, liegt somit keine direkt vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Dupilumab vor. Weiterhin erfüllt weder die Studie ECZTRA 6 noch die potentielle Vergleichsstudie AD-1526 zu Dupilumab *formal* die – gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren in dieser Indikation – geforderte Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen [4, 5]. Somit ist auch kein indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab nach 24 Wochen möglich (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.6).

Da zudem keine direkt vergleichenden klinischen Studien von Tralokinumab gegenüber Dupilumab an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vorliegen, ist auch ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall nicht möglich [6].

Dennoch zeigt sich der medizinische Nutzen von Tralokinumab bei der Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren in der hier vorgelegten Studie ECZTRA 6. Unter Tralokinumab erreichen die jugendlichen Patienten eine deutliche Verbesserung der Morbidität, insbesondere im Hinblick auf eine spürbare Reduktion der Hautsymptomatik und weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie ein Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt führt Tralokinumab damit bei den betroffenen Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus, was insbesondere in dieser vulnerablen Patientenpopulation von größter Relevanz ist.

Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung nun auch für jugendliche Patienten die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann wie bei den Erwachsenen auch bei jugendlichen Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [1]. Diese Option führt, bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Lange Zeit standen insbesondere für jugendliche Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die mit einer topischen Therapie keine ausreichende Symptomreduktion erreichten, als einzige zugelassene systemische Therapieoptionen OCS oder Ciclosporin zur Verfügung. Beide Behandlungen zeigen teilweise aber schwere Nebenwirkungen und sind grundsätzlich nicht für eine kontinuierliche Behandlung geeignet. Mit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext war erstmals eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit verfügbar. Nachfolgend wurde dann mit Upadacitinib der erste Wirkstoff der Klasse der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen [8]. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der oralen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Abrocitinib) [9, 10]. So empfiehlt der PRAC Maßnahmen, um das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen bei der Anwendung dieser JAK-Inhibitoren zu minimieren. Beispielsweise sollen diese Arzneimittel bei bestimmten Patientengruppen nur dann eingesetzt werden, wenn keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [10]. Momentan ist daher nicht abzusehen, welchen Stellenwert diese Wirkstoffklasse schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis, insbesondere bei den jugendlichen Patienten, einnehmen wird.

Mit Tralokinumab steht jugendlichen Patienten nun eine weitere wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Tralokinumab bietet dabei die Möglichkeit einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen, womit erstmals in Label implizit auch Wünsche der jugendlichen Patienten bezüglich eines verlängerten Behandlungsintervalls berücksichtigt werden können.

#### 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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt

Wie im Rahmen dieses Dossiers dargelegt, kann in Anbetracht der verfügbaren Evidenz ein Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

Allerdings belegt die in diesem Dossier dargestellte Studie ECZTRA 6 den medizinischen Nutzen von Tralokinumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen. Unter der Behandlung mit Tralokinumab erreichen die jugendlichen Patienten eine spürbare Verbesserung der Symptomatik – insbesondere eine deutliche Reduktion der Hautsymptome, des Juckreizes und der damit einhergehenden Schlafstörungen – sowie einen Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt führt Tralokinumab damit bei den betroffenen Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) 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

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) 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

---

<sup>21</sup> 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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-283 [VERTRAULICH].
3. LEO Pharma A/S (2021): Clinical trial report: Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 6 (ECZema TRalokinumab trial no. 6) [VERTRAULICH].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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 – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre); 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen) – Modul 4 C. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28\\_Modul4C\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28_Modul4C_Dupilumab.pdf).
6. LEO Pharma GmbH (2021): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tralokinumab (Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen) – Modul 4 A. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4952/2021\\_07\\_14\\_Modul4A\\_Tralokinumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4952/2021_07_14_Modul4A_Tralokinumab.pdf).
7. 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>.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. [Zugriff: 13.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started_en.pdf).
10. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 01.11.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf).

11. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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 Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6–11 Jahre). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-712\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 07.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf).
18. 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.
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. Exp Dermatol*; 10(1):11-8.
20. 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. *The British journal of dermatology*; 150(1):96-102.

21. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 134(4):800-7.
22. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2015): 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/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2020-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf).
23. 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.
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. *The British journal of dermatology*; 172(5):1353-7.
25. 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. *The British journal of dermatology*; 177(5):1316-21.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Williamson A, Hoggart B (2005): Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*; 14(7):798-804.
32. 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 dermato-venereologica*; 93(5):509-14.
33. 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 dermato-venereologica*; 92(5):502-7.
34. 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. *The British journal of dermatology*; 175(1):157-62.

35. 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: 07.10.2022]. URL: <https://www.rtihs.org/sites/default/files/28471%20Nelson%202017%20Validation%20of%20the%20peak%20pruritus%20numerical%20rating%20scale.pdf>.
36. 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. *The British journal of dermatology*; 181(4):761-9.
37. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf).
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
39. 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). *The British journal of dermatology*; 175(1):69-79.
40. 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.
41. 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. *The Journal of dermatology*; 45(2):150-7.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *Journal of cutaneous medicine and surgery*; 22(1\_suppl):10S-6S.
45. 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. *The British journal of dermatology*; 176(4):979-84.
46. 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.
47. 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. *The British journal of dermatology*; 169(6):1326-32.

48. 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. *The British journal of dermatology*; 178(4):925-30.
49. 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. *The British journal of dermatology*; 178(5):1135-42.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 120(1):10-22 e2.
55. 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.
56. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *The British journal of dermatology*; 132(6):942-9.
57. 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 dermato-venereologica*; 96(5):596-601.
58. 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.
59. 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. *The British journal of dermatology*; 159(5):997-1035.
60. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*; 9(2):169-80.
61. 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.
62. 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.
63. European Medicines Agency (EMA) (2016): Guideline for good clinical practice E6(R2). [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>.

64. LEO Pharma A/S (2018): Clinicaltrials.gov - NCT03526861, Tralokinumab Monotherapy for Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 6). [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526861>.
65. LEO Pharma A/S (2018): EU Clinical Trials Register - 2017-005143-33, 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) [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-005143-33/results>.
66. LEO Pharma A/S (2018): WHO ICTRP - NCT03526861, Tralokinumab Monotherapy for Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 6). [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526861>.
67. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, von Ott H, Kiedrowski R, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL2\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL2_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
68. LEO Pharma A/S (2020): Updated Clinical Trial Protocol – LP0162-1334 (ECZTRA 6): Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no. 6) – Version 7.0 [VERTRAULICH].
69. 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). *The British journal of dermatology*; 184(3):437-49.
70. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 143(1):135-41.
71. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*:44-7.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 27.09.2022, gegeben durch die Datenbank	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp dermatitis/	112760
2	exp neurodermatitis/	1592
3	exp eczema/	12407
4	neuroderm*.mp.	1931
5	dermatit*.mp.	102332
6	(eczema or ekzem*).mp.	24109
7	(besnier* and prurig*).mp.	80
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	141530
9	tralokinumab.mp.	141
10	CAT-354.mp.	11
11	1044515-88-9.mp.	0
12	LP0162.mp.	0
13	Adtralza.mp.	2
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	148
15	8 and 14	85
16	randomized controlled trial.pt.	577995
17	randomized.mp.	981759
18	placebo.mp.	239732
19	16 or 17 or 18	1049909
20	15 and 19	31

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 26.09.2022, gegeben durch die Datenbank	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp dermatitis/	175533

2	exp neurodermatitis/	3084
3	exp eczema/	30532
4	neuroderm*.mp.	3053
5	dermatit*.mp.	148911
6	(eczema or ekzem*).mp.	46389
7	(besnier* and prurig*).mp.	34
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	200387
9	exp tralokinumab/	665
10	tralokinumab.mp.	685
11	CAT-354.mp.	123
12	1044515-88-9.mp.	0
13	LP0162.mp.	0
14	Adtralza.mp.	4
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	739
16	8 and 15	338
17	random*.tw.	1838690
18	placebo*.mp.	502093
19	double-blind*.tw.	234083
20	17 or 18 or 19	2108879
21	16 and 20	135

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Libraries ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials] in #16	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	71
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	2037
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	1219
#4	(neuroderm*):ti,ab,kw	163
#5	(dermatit*):ti,ab,kw	9731
#6	(eczema OR ekzem*):ti,ab,kw	4463
#7	(besnier* AND prurig*):ti,ab,kw	8
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11617
#9	(tralokinumab):ti,ab,kw	130

#10	(CAT-354):ti,ab,kw	33
#11	(1044515889):ti,ab,kw	13
#12	(LP0162):ti,ab,kw	0
#13	(Adtralza):ti,ab,kw	0
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	142
#15	#8 AND #14	74
#16	Einträge im Reiter „Trials“ von #15	73

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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:

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced
<b>Suchstrategie</b>	(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]
<b>Treffer</b>	16

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic
<b>Suchstrategie</b>	(tralokinumab OR CAT-354 OR CAT354 OR 1044515-88-9 OR LP0162 OR adtralza) AND (dermatitis OR neurodermatitis OR eczema OR besnier OR prurigo)
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialssearch.who.int/">https://trialssearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic
<b>Suchstrategie<sup>1</sup></b>	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
<b>Treffer</b>	53 Einträge für 23 Studien
<sup>1</sup> 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.	

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

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

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 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.

**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
<b>ClinicalTrials.gov</b>		
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: 17.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04556461">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04556461</a>	A1
2	LEO Pharma (2022): LP0162-1338 - An Open-label, Single-arm, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Administered With Device A in Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05194540). Stand des Eintrags: 15.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05194540">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05194540</a>	A7
3	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: 15.09.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03587805">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03587805</a>	A7
4	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 - ClinicalTrials.gov (NCT03761537). Stand des Eintrags: 26.10.2021. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03761537">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03761537</a>	A1
5	LEO Pharma (2022): LP0162-1335 2021-005573-12 (EudraCT Number ) U1111-1282-4394 ( Other Identifier: World Health Organization (WHO) ) - A Single (Assessor) Blinded, Randomized, Parallel-group, Monotherapy Trial to Evaluate the Pharmacokinetic and Safety of Tralokinumab in Children (Age 2 to <12 Years) With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05388760). Stand des Eintrags: 14.09.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05388760">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05388760</a>	A1

6	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363854">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363854</a>	A1
7	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: 22.09.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587453">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587453</a>	A1
8	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: 26.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526861">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526861</a>	A3
9	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03160885">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03160885</a>	A1
10	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03131648">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03131648</a>	A1
11	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03562377">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03562377</a>	A1
12	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347176">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347176</a>	A1
13	University of Zurich (2022): TRALIS/TRALO-2260 - Effects of Tralokinumab in the Skin: an Immunologic and Molecular Investigation (TRALIS) - ClinicalTrials.gov (NCT05378698). Stand des Eintrags: 18.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05378698">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05378698</a>	A1
14	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	A1

	- ClinicalTrials.gov (NCT03556592). Stand des Eintrags: 26.10.2020. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03556592">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03556592</a>	
15	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 A100/12_A (Other Identifier: Ethics Committee Medical Faculty Kiel, Amendment 11MAR2017) - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 20.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693</a>	A7
16	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: 25.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416</a>	A7
<b>EU Clinical Trials Register</b>		
17	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004200-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004200-65</a>	A1
18	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003725-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003725-17</a>	A1
19	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004201-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004201-13</a>	A1
20	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002065-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002065-21</a>	A1
21	University Hospital Schleswig Holstein, Represented by the Board of Directors which is represented by the chairman (2020): TRA-WEI-0015-I - Effects of Tralokinumab treatment of atopic dermatitis on skin barrier function (TraSki) - EU-CTR (2019-000598-22). [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000598-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000598-22</a>	A1
22	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19</a>	A7

23	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005143-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005143-33</a>	A3
24	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000747-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000747-76</a>	A1
25	LEO Pharma A/S (2022): LP0162-1335 - A single (assessor) blinded, randomised, parallel-group, monotherapy trial to evaluate the pharmacokinetic and safety of tralokinumab in children (age 2 to <12 years) with moderate-to-severe atopic dermatitis. - EU-CTR (2021-005573-12). [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005573-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005573-12</a>	A1
<b>WHO ICTRP</b>		
26	LEO Pharma (2022): 2021-005573-12 LP0162-1335 U1111-1282-4394 - A Single (Assessor) Blinded, Randomized, Parallel-group, Monotherapy Trial to Evaluate the Pharmacokinetic and Safety of Tralokinumab in Children (Age 2 to - WHO ICTRP (NCT05388760). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05388760">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05388760</a>	A1
27	LEO Pharma A/S (2022): LP0162-1335 - A single (assessor) blinded, randomised, parallel-group, monotherapy trial to evaluate the pharmacokinetic and safety of tralokinumab in children (age 2 to <12 years) with moderate-to-severe atopic dermatitis. - WHO ICTRP (2021-005573-12). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005573-12-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005573-12-NL</a>	A1
28	University of Zurich (2022): TRALIS/TRALO-2260 - Effects of Tralokinumab in the Skin: an Immunologic and Molecular Investigation (TRALIS) - WHO ICTRP (NCT05378698). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05378698">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05378698</a>	A1
29	LEO Pharma (2022): - An Open-label, Single-arm, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Administered With Device A in Subjects With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05194540). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05194540">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05194540</a>	A7
30	LEO Pharma A/S (2021): EA1/228/21 - Real world extension study in patients with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab trials - Observational ECZTEND - WHO ICTRP (DRKS00026128). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00026128">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00026128</a>	A7
31	Kato Norito (2020): - A randomised, double blind, placebo controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in combination with	A1

	topical corticosteroids in Japanese subjects with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200162). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200162">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200162</a>	
32	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: 02.12.2021. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587453">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587453</a>	A1
33	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2020): NCT04556461 - Effects of Tralokinumab Treatment of Atopic Dermatitis on Skin Barrier Function (NCT04556461). Stand des Eintrags: 30.05.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556461">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556461</a>	A1
34	University Hospital Schleswig Holstein, Represented by the Board of Directors which is represented by the 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: 08.10.2021. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000598-22-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000598-22-DE</a>	A1
35	LEO Pharma (2018): 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 (NCT03761537). Stand des Eintrags: 29.03.2021. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761537">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761537</a>	A1
36	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: 06.04.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184114">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184114</a>	A3
37	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000746-19-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000746-19-GB</a>	A7
38	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: 01.09.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587805">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587805</a>	A7
39	LEO Pharma A/S (2018): 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	A3

	therapy - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no.6) - WHO ICTRP (2017-005143-33). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005143-33-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005143-33-FR</a>	
40	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562377">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562377</a>	A1
41	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556592">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556592</a>	A1
42	LEO Pharma (2018): - 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: 02.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526861">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526861</a>	A3
43	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363854">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363854</a>	A1
44	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): NCT03358693 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders (NCT03358693). Stand des Eintrags: 29.07.2022. [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693</a>	A7
45	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160885">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160885</a>	A1
46	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131648">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131648</a>	A1
47	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003725-17-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003725-17-DE</a>	A1

48	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: 28.09.2022]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347176">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347176</a>	A1
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tralokinumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 6, 6. Februar 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichkeit für geeignete Patienten der hier beschriebenen Studie [LP0162-1334, ECZTRA 6] zum Übergang in die Langzeitbeobachtungsstudie [LP0162-1337, ECZTEND]</li> <li>• Um die Verpflichtungen des pädiatrischen Prüfkonzepts (<i>Paediatric Investigation Plan</i>, PIP) und des pädiatrischen Studienkonzepts (<i>Paediatric Study Plan</i>, PSP) zu erfüllen, wurde die Verblindung in Woche 52 der vorliegenden Studie aufgehoben, da die Erstellung eines pharmakokinetischen (PK) Modells für die Jugendlichen zur Entscheidung der Dosierung von Tralokinumab für pädiatrische Patienten diene.</li> </ul> <p>Amendment 2, 12. Juni 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifikation des Safety-Monitoring-Prozesses nach Gabe der Studienmedikation zu Woche 0, 2, und 4 in der initialen Behandlungsphase. Basierend auf den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Sicherheitsdaten von 78 jugendlichen Patienten mit Asthma zu Tralokinumab wurde die Nachbeobachtungszeit nach Gabe der Studienmedikation von 30 min auf 2 h erhöht.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vor Durchführung jeglicher protokollbezogener Handlungen. Diese musste vom gesetzlichen Vormund sowie vom Patienten selbst (abhängig von den jeweiligen nationalen Gesetzen) unterzeichnet sein.</li> <li>2. Alter der Patienten: 12 bis 17 Jahre</li> <li>3. Körpergewicht zu Baseline: <math>\geq 30,0</math> kg</li> <li>4. Diagnose der atopischen Dermatitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) [71]</li> <li>5. Krankheitsgeschichte der atopischen Dermatitis <math>\geq 1</math> Jahr</li> <li>6. Dokumentierte, unzureichende klinische Antwort auf TCS (Europa: Klasse III und höher; USA: Klasse IV und</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>niedriger) und/oder TCI oder Patienten, die für diese topischen Therapien aus medizinischer Sicht ungeeignet waren.</p> <p>7. Mehr als 10 % von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (BSA <math>\geq</math> 10 %) nach SCORAD Komponente A zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline (Visite 3)</p> <p>8. EASI Punktwert <math>\geq</math> 12 zum Zeitpunkt des Screenings und <math>\geq</math> 16 zur Baseline-Visite</p> <p>9. IGA Punktwert <math>\geq</math> 3 zum Zeitpunkt des Screenings und zur Baseline-Visite</p> <p>10. Durchschnittswert <math>\geq</math> 4 Punkte auf der NRS für Juckreiz (<i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>) in der Woche vor Baseline-Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Wert des schlimmsten Juckreizes zu Baseline wurde aus den täglichen Auswertungen des schlimmsten Juckreizes der 7 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 6 Wochen nicht überschritten werden durfte.</li> </ul> <p>11. Anwendung einer stabilen Dosis Emollientien zweimal täglich (öfter, falls benötigt), beginnend mindestens 14 Tage vor Randomisierung</p> <p>12. Weibliche Patientinnen mussten entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht gebärfähig sein, d. h. prämenarchal oder mit bestätigter klinischer Sterilität (z. B. bei fehlender Gebärmutter oder Eileiterunterbindung) oder</li> <li>• bei gebärfähigen Patientinnen (Tanner-Stadium III oder Menarche) musste ein negativer Schwangerschaftstest sowohl zum Zeitpunkt des Screenings als auch zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen.</li> </ul> <p>13. Gebärfähige Patientinnen mussten mindestens für 16 Wochen (5 Halbwertszeiten) nach der letzten Gabe der Studienmedikation eine angemessene Methode zur Verhütung verwenden. Dies musste durch den Prüfarzt bestätigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine angemessene Methode zur Verhütung war dabei durch eine niedrige Schwangerschaftsrate (unter 1 % pro Jahr) definiert und beinhaltete einen bilateralen Eileiterverschluss, intrauterine hormonfreisetzende Methoden, kombinierte (orale, intravaginale oder transdermale) hormonelle Kontrazeptiva oder Gestagenmonopräparate (oral, injizierbar oder implantierbar), die zu einer Inhibierung der Ovulation führten, oder sexuelle Abstinenz (sofern diese dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin entsprach), oder ein männlicher Partner mit dokumentierter Vasektomie (bei Monogamie)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die gleichzeitig bereits an einer anderen klinischen Studie teilnahmen</li> <li>2. Patienten, die bereits in dieser Studie am Screening teilgenommen hatten</li> <li>3. Patienten mit früherer Randomisierung in einer klinischen Studie zu Tralokinumab</li> <li>4. Patienten mit aktiven dermatologischen Gegebenheiten, welche die AD-Diagnose hätten stören können oder mit der Bewertung einer Behandlung hätten interferieren können – z. B. Skabies, Hauttumore oder Psoriasis</li> <li>5. Patienten mit bekannter aktiver allergischer oder reizender Kontaktdermatitis, welche vermutlich mit der Bewertung zur Schwere der atopischen Dermatitis interferiert hätte.</li> <li>6. Patienten, die 6 Wochen vor Randomisierung Sonnenbänke oder Phototherapie (NBUVB, UVB, UVA1, PUVA) genutzt hatten</li> <li>7. Behandlung mit den folgenden Medikamenten 4 Wochen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische, immunsuppressive oder immunmodulatorische Präparate wie z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Januskinase-Inhibitoren</li> <li>• Systemische Glukokortikoide (ausgenommen topische, inhalative oder intranasale Verabreichung)</li> <li>• Drei oder mehr Chlorbäder in einer der 4 Wochen</li> </ul> </li> <li>8. Behandlung mit den folgenden Wirkstoffen in den 2 Wochen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCS</li> <li>• TCI</li> <li>• Topische PDE-4-Inhibitoren</li> </ul> </li> <li>9. Verabreichung eines Lebensimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung und während der Studie, inklusive der Follow-Up-Phase <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Impfung mit inaktivierten/nicht-lebenden Vakzinen (z. B. inaktivierter Grippeimpfstoff) war erlaubt, sofern diese nicht 5 Tage vor oder nach einem Kontrollbesuch verabreicht wurden.</li> </ul> </li> <li>10. Verabreichung einer am Markt verfügbaren biologischen Therapie (z. B. Immunglobulin, anti-IgE) inklusive Dupilumab oder andere, in der Erprobung befindliche, biologische Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger war.</li> <li>• Andere Biologika innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nachdem welcher Zeitraum länger war.</li> </ul> </li> <li>11. Patienten, die innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor der Randomisierung eine Behandlung mit einem nicht vermarkteten Arzneimittel erhalten hatten.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>12. Unfähigkeit oder Nichteinwilligung zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Injektion der Prüfmedikation zu erhalten</li> <li>13. Erhalt von Blutprodukten innerhalb von 4 Wochen vor der Screening-Visite</li> <li>14. Patienten, die nicht bereit waren vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 16 Wochen (5 Halbwertszeiten) nach letztmaliger Gabe der Studienmedikation auf Blut- und/oder Plasmaspenden zu verzichten.</li> <li>15. Größere Operationen innerhalb von 8 Wochen vor der Screening-Visite sowie geplante stationäre Operationen oder Krankenhausaufenthalte während der Studiendauer</li> <li>16. Bekannte oder vermutete Allergien und Reaktion auf einem der in der Studienmedikation enthaltenen Bestandteile</li> <li>17. Aktive Hautinfektion innerhalb einer Woche vor Randomisierung</li> <li>18. Klinisch signifikante Infektion innerhalb von 4 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 hätte können. Als klinisch signifikante Infektionen definiert wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Infektionen</li> <li>• Schwerwiegende Infektionen der Haut, welche die parenterale (i.v. oder i.m.) Gabe von Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten</li> </ul> </li> <li>19. Helminthen-Infektion innerhalb von 6 Monaten vor Unterschrift der Einverständniserklärung, die nicht oder ohne Ansprechen mit <i>Standard-of-Care</i>-Therapie behandelt wurde</li> <li>20. Patienten mit Anaphylaxie gegenüber jeglicher Biologika-Therapie in der Vorgeschichte</li> <li>21. Patienten mit Immunkomplexerkrankungen in der Vorgeschichte</li> <li>22. Patienten mit Krebserkrankungen in der Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studienteilnahme von Patienten mit Basalzellkarzinom, lokalem Plattenepithelkarzinom oder Gebärmutterhalskrebs war möglich, sofern der Patient eine Remission erreichte und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde.</li> <li>• Die Studienteilnahme von Patienten mit anderen malignen Erkrankungen war möglich, sofern eine Remission erreicht wurde und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor Unterschrift der Einverständniserklärung abgeschlossen wurde.</li> </ul> </li> <li>23. Patienten mit einer zu behandelnden Tuberkuloseerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite. Die</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einordnung erfolgt auf Basis der lokalen Leitlinien und <i>Standard-of-Care</i>-Therapien</p> <p>24. 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</p> <p>25. Patient oder der gesetzliche Vormund des Patienten von denen bekannt war oder vermutet wurde, dass sie, nach Einschätzung des Prüfarztes, nicht in der Lage waren, sich an den klinischen Prüfplan zu halten (z. B. aufgrund von Alkoholismus, Drogenabhängigkeit, oder eines psychotischen Zustands)</p> <p>26. Patienten mit einer Vorgeschichte zu versuchtem Selbstmord oder signifikantem Selbstmordrisiko nach Einschätzung 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</p> <p>27. Jede Störung, die nicht stabil war und nach Meinung des Prüfarztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheit des Patienten in der Studie hätte gefährden können</li> <li>• Die Ergebnisse oder deren Interpretation der Studie beeinflussen hätte können</li> <li>• Die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken hätte können</li> </ul> <p>Beispiele hierfür sind unter anderem kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskelettale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, immunologische und psychiatrische Störungen sowie schwere körperliche Beeinträchtigungen.</p> <p>28. Klinisch signifikante Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung, Vitalparameter, EKG, Hämatologie, klinischen Chemie oder Urinanalyse während der Screening-Periode, die den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes auf Grund der Studienteilnahme einem Risiko aussetzten, die Ergebnisse der Studie beeinflussen oder die Fähigkeit des Patienten zur vollständigen Teilnahme an der Studie einschränken hätten können</p> <p>29. Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) Werte <math>\geq 2</math>-mal oberer Normalwert zum Zeitpunkt der Screening-Visite</p> <p>30. 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.</p> <p>31. Patienten, die Angst vor Blutentnahmen hatten oder nicht bereit waren, sich den Untersuchungen innerhalb der Studie zu unterziehen.</p> <p>32. Patient oder deren gesetzlicher Vormund mit Sprachbarriere, geistigem Unvermögen, mangelnde Bereitschaft oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mangelnder Fähigkeit, die Untersuchungen innerhalb der Studie zu verstehen.</p> <p>33. Gesetzlich eingewiesene Patienten</p> <p>34. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>35. Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv waren, aber nicht bereit waren, angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden</p> <p>36. Mitarbeiter der Prüfstelle oder Personen, die direkt an der Planung oder Durchführung der Studie beteiligt sind sowie deren unmittelbare Familienmitglieder</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit 91 Studienzentren in zehn Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Japan, die Niederlande, Polen und die USA)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Screening-Phase (Wochen -6 bis 0):</b></p> <p>Ab spätestens Tag -14 vor Randomisierung verwendeten alle Patienten mindestens zweimal täglich Emollientien. Die Screening-Phase bestand aus einer vierwöchigen (für systemische Therapien) bzw. zweiwöchigen (für topische Therapien) Auswaschphase.</p> <p><b>Initiale Behandlungsphase (Woche 0 bis 16):</b></p> <p>Tralokinumab 150 mg Q2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfangsdosis von 300 mg Tralokinumab subkutan, danach Verabreichung von 150 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> <p>Tralokinumab 300 mg Q2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfangsdosis von 600 mg Tralokinumab subkutan, danach Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfangsdosis subkutan zur Aufrechterhaltung der Verblindung, danach Verabreichung von Placebo Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> <p>Hintergrundtherapie in allen Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-mal tägliche Verwendung von Emollientien.</li> </ul> <p><b>Fortgesetzte Behandlungsphase (Woche 16 bis 52):</b></p> <p>Basierend auf der vorherigen Zuteilung des Behandlungsarms und dem klinischen Ansprechen des Patienten (definiert als IGA 0/1 und/oder EASI75) zu Woche 16 erfolgte folgende Neuaufteilung: Patienten im Tralokinumab-150mg-Q2W-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 wurden 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tralokinumab 150 mg Q2W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von 150 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> </li> <li>• Tralokinumab 150 mg Q4W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von 150 mg Tralokinumab Q4W als subkutane Injektion.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert.</li> </ul> <p>Patienten im Tralokinumab-300mg-Q2W-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 wurden 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tralokinumab 300 mg Q2W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> </li> <li>● Tralokinumab 300 mg Q4W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von 300 mg Tralokinumab Q4W als subkutane Injektion.</li> <li>○ Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert.</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten im Placebo-Arm der initialen Behandlungsphase und <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 wurden in der fortgesetzten Behandlungsphase weiterhin mit Placebo behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Placebo Q2W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von Placebo Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Rescue-Therapie:</b></p> <p>Als Rescue-Therapie stehen in der initialen und fortgesetzten Behandlungsphase TCS, TCI sowie systemische Therapieoptionen (Glukokortikoide und immunsuppressive Wirkstoffe wie Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil etc.) zur Verfügung. Die Anwendung von Biologika als Rescue-Therapie war in ECZTRA 6 nicht erlaubt. Wenn möglich sollen Prüfarzte zunächst topische Therapien ausschöpfen, bevor systemische Wirkstoffe angewendet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bei Verwendung von topischen Rescue-Therapien wurden diese Patienten in der initialen Behandlungsphase als Non-Responder gewertet, die Gabe von Tralokinumab konnte aber fortgesetzt werden.</li> </ul> <p>Bei Verwendung von systemischer Rescue-Therapie wurde die Gabe von Tralokinumab ausgesetzt, konnte jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes und medizinischer Experten des Sponsors nach bis zu 5 Halbwertszeiten Wartezeit nach letztmaliger Gabe der Rescue-Therapie wieder aufgenommen werden.</p> <p><b>Offene Behandlungsphase:</b></p> <p>Patienten der initialen Behandlungsphase <u>ohne</u> vollständiges klinisches Ansprechen zu Woche 16 bzw. Patienten, die zwischen Woche 2 und Woche 16 eine Rescue-Therapie benötigten, wurden in die offene Behandlungsphase überführt und mit Tralokinumab 300 mg Q2W (± TCS und/oder TCI) behandelt:</p> <p>Patienten der fortgesetzten Behandlungsphase wurden unter folgenden Bedingungen in die offene Behandlungsphase überführt und mit Tralokinumab 300 mg Q2W (± TCS und/oder TCI) behandelt:</p> <p>Patienten mit IGA = 0 zu Woche 16</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGA <math>\geq 2</math> und kein Erreichen des EASI75 über mindestens 4 Wochen hinweg (z. B. über 3 aufeinanderfolgende Visiten hinweg)</li> </ul> Patienten mit IGA=1 zu Woche 16 <ul style="list-style-type: none"> <li>• IGA <math>\geq 3</math> und kein Erreichen des EASI75 über mindestens 4 Wochen hinweg (z. B. über drei aufeinanderfolgende Visiten hinweg)</li> </ul> Patienten mit IGA > 1 zu Woche 16 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Erreichen des EASI75 über mindestens 4 Wochen hinweg (z. B. über drei aufeinanderfolgende Visiten hinweg)</li> </ul> Patienten mit Rescue-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurde während der fortgesetzten Behandlungsphase eine Rescue-Therapie verabreicht, wurden die Patienten in die offene Behandlungsphase überführt. Bei Patienten, die eine systemische Rescue-Therapie erhielten, durfte die Behandlung in der offenen Behandlungsphase nicht früher als 5 Halbwertszeiten nach Verabreichung der letzten Dosis der systemischen Rescue-Therapie begonnen werden.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA 0 oder 1 zu Woche 16</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 16</li> </ul> Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 4</math> Punkte im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline</li> </ul> Weitere sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von UE/SUE</li> <li>• Häufigkeit von <i>Anti-Drug-Antibodies</i> (ADA)</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI50 zu Woche 16</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90 zu Woche 16</li> <li>• Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD50 zu Woche 16</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75 zu Woche 16</li> <li>• Veränderung des schlimmsten Juckreizes im wöchentlichen Durchschnitt im Vergleich zu Baseline</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um <math>\geq 3</math> Punkte im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Erhaltungsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von IGA 0 oder 1 zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75 zu Woche 52</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen gegenüber dem SAP:</b></p> <p>Sowohl für die binären als auch für die kontinuierlichen Endpunkte standen nicht ausreichend Daten für die Durchführung einer multiplen Imputation unter Berücksichtigung der Region zur Verfügung. Daher wurden die Regionen Asien, Australien und Europa im Imputationsmodell gepoolt. Bei binären Endpunkten waren die Primär- und Sensitivitätsanalysen für den sekundären Estimanden (<i>hypothetical</i>) betroffen. Für kontinuierliche Endpunkte waren die Sensitivitätsanalyse des primären Estimanden (<i>hypothetical</i>) sowie die primäre und die Sensitivitätsanalyse des tertiären Estimanden (<i>composite</i>) betroffen.</p> <p>Die folgenden <i>post-hoc</i> durchgeführten Analysen waren im SAP nicht präspezifiziert und wurden nach Aufhebung der Verblindung durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die nachfolgenden Subgruppenanalysen wurden ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für den Endpunkt IGA 0/1 wurde eine Subgruppenanalyse für das Körpergewicht sowie für das Alter berechnet.</li> <li>○ Für den Endpunkt EASI75 wurde eine Subgruppenanalyse für das Körpergewicht sowie für das Alter berechnet.</li> <li>○ Für den Endpunkt „Veränderung des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> <math>\geq 4</math> Punkte“ wurde eine Subgruppenanalyse für das Alter berechnet.</li> </ul> </li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgehend von einer Randomisierung von 294 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in der initialen Behandlungsphase auf den Tralokinumab-150mg-Arm, den Tralokinumab-300mg-Arm und den Placebo-Arm der Studie wurde eine Power von 94 % (unter Verwendung eines zweiseitigen 5 % Signifikanzniveaus) zur Detektion eines Unterschiedes zwischen Tralokinumab 300 mg und Placebo bei Ansprechraten von 30 % (Tralokinumab 300 mg) und 10 % (Placebo) für den primären Endpunkt IGA 0/1 zu Woche 16 errechnet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Für die hierarchisch nachgelagerte Analyse des zweiten primären Endpunkts EASI75 zu Woche 16 wurde eine nominelle Power von ungefähr 98 % bei Ansprechraten von 40 % (Tralokinumab 300 mg) bzw. 15 % (Placebo) erwartet.</li> <li>Für den Nachweis von signifikanten Vorteilen von Tralokinumab 300 mg im Vergleich mit Placebo in beiden Endpunkten ergab sich eine kombinierte Power von 92 %.</li> <li>Für 150 mg Tralokinumab betrug die kumulierte Power für die anschließende Ablehnung der beiden Hypothesen „kein Unterschied zu Placebo“ für die primären Endpunkte IGA 0/1 und EASI75 bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % etwa 84 % bzw. 80 %, unter Verwendung der für die 300 mg Dosierung gemachten Annahmen.</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Interactive Response System</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Initiale Behandlungsphase (Woche 0 bis 16):</b> Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Tralokinumab 150 mg Q2W/ Tralokinumab 300 mg Q2W/ Placebo) und wurde zudem nach Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien] sowie Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4] stratifiziert.</p> <p><b>Fortgesetzte Behandlungsphase (Woche 16 bis 52):</b> Für die weitere Behandlung wurden Patienten <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 (IGA 0/1 und/oder EASI75) des Tralokinumab-150mg-Arms in einem Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsarme re-randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tralokinumab 150 mg Q2W <ul style="list-style-type: none"> <li>Weiterführung der bisherigen Verabreichung von Tralokinumab Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> </li> <li>Tralokinumab 150 mg Q4W <ul style="list-style-type: none"> <li>Verabreichung von Tralokinumab Q4W als subkutane Injektion</li> <li>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten <u>mit</u> klinischem Ansprechen zu Woche 16 (IGA 0/1 und/oder EASI75) des Tralokinumab-300mg-Arms wurden in einem Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsarme re-randomisiert:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tralokinumab 300 mg Q2W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weiterführung der bisherigen Verabreichung von Tralokinumab 300 mg Q2W als subkutane Injektion</li> </ul> </li> <li>• Tralokinumab 300 mg Q4W <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verabreichung von Tralokinumab 300 mg Q4W als subkutane Injektion</li> <li>○ Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird zudem alternierend Q4W Placebo subkutan injiziert</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Stratifizierung der Re-Randomisierung mittels <i>Interactive Response System</i> erfolgte nach Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien) und klinischem Ansprechen [IGA 0/1 oder IGA &gt; 1] zu Woche 16.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung einer Patientennummer nach der Einwilligungserklärung und Randomisierung per zentralem <i>Interactive Response System</i> .
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierung erfolgte per zentralem <i>Interactive 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?	<p>a) Ja</p> <p>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.</p> <p>c) Ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Um die Verblindung zu gewährleisten wurden subkutane Injektionen von Tralokinumab und Placebo im zweiwöchentlichen Rhythmus vorgenommen.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung innerhalb der fortgesetzten Behandlungsphase wurden Patienten im jeweiligen Tralokinumab-Q4W-Arm alternierend mit Q4W subkutan injiziertem Placebo behandelt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Full-Analysis-Set (FAS):</b> Als FAS definiert waren alle zur initialen Behandlungsphase randomisierten Patienten, die mit Studienmedikation behandelt wurden und nicht in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) in die Studie aufgenommen. Für diese Zentren bestand eine fehlende Compliance hinsichtlich der <i>Good Clinical Practice</i> (GCP). Die Patienten des FAS wurden für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 herangezogen.</p> <p><b>Per-Protocol-Analysis-Set (PPS):</b> Entsprach dem FAS mit Ausnahme von Patienten, für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Auswertungen für IGA und EASI nach Beginn der Behandlung vorlagen.</li> <li>Patienten, die nachweislich die falsche Studienmedikation in der initialen Behandlungsphase erhalten haben.</li> <li>Patienten, die die Einschlusskriterien 4, 7, 8 und 9 verletzten.</li> </ul> <p><b>Safety-Analysis-Set (SAS):</b> Als SAS definiert waren alle zur initialen Behandlungsphase randomisierten Patienten, die mit Studienmedikation behandelt wurden und nicht in den Studienzentren 340 (n = 2) und 341 (n = 7) in die Studie aufgenommen wurden. Das SAS entspricht dem FAS.</p> <p><b>Analysis-Set zur fortgesetzten Behandlungsphase (AfB):</b> Das AfB ergab sich aus Patienten, die zuvor Tralokinumab in der initialen Behandlungsphase erhalten haben und im Rahmen der fortgesetzten Behandlungsphase erneut randomisiert wurden. Patienten der Studienzentren 340 und 341 wurden in diesem Analysis-Set nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Safety-Analysis-Set zur fortgesetzten Behandlungsphase (SAfB):</b> Das SAfB ergab sich aus allen Patienten, die an der fortgesetzten Behandlungsphase teilnahmen, mindestens einmal eine Studienmedikation erhielten und nicht in den Studienzentren 340 und 341 in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p><b>Safety-Analysis-Set der offenen Behandlungsphase (SAoB):</b> Das SAoB ergab sich aus allen Patienten, die in die offene Behandlungsphase eintraten (unabhängig vom jeweiligen Zeitpunkt), mindestens einmal eine Studienmedikation in der offenen Behandlungsphase erhielten und nicht an den Studienzentren 340 und 341 in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p><b>Safety-Follow-Up-Analysis-Set (SFUS):</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>SFUS enthielt alle Patienten, deren letzter Kontakt nach Behandlungsende erfolgte. Als Behandlungsende definiert ist entweder die Visite zu Woche 52 für Patienten, welche die Behandlungsperiode abgeschlossen haben oder das Datum der permanenten Absetzung der Studienmedikation für Patienten, welche die Behandlungsperiode nicht abgeschlossen haben (außer Patienten der Studienzentren 340 und 341).</p> <p><b>Auswertungen:</b> 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>).</p> <p><b>Primäre Endpunkte:</b> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Estimand: <i>composite</i></li> <li>• Sekundärer Estimand: <i>hypothetical</i></li> <li>• Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i></li> </ul> <p>Diese unterscheiden sich vor allem in Hinblick auf die Handhabung von Patienten mit Rescue-Medikation bzw. nach permanentem Absetzen der Studienmedikation erhaltenen Daten.</p> <p>In allen Analysen zu primären Endpunkten wurden die Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test (<i>single imputation</i>) oder Kombination multipler Mantel-Haenszel Risikodifferenzen und per <i>Rubin's rule</i> assoziierter Standardfehler (multiple Imputation) errechnet.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Behandlungsunterschied wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach geografischer Region und Baseline IGA, bestimmt.</li> <li>○ Patienten, die vor Woche 16 Rescue-Medikation in Anspruch genommen hatten, wurden als Non-Responder gewertet.</li> <li>○ Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation wurden als Non-Responder imputiert.</li> <li>○ Von Patienten erhaltene Daten nach permanentem Absetzen der Studienmedikation vor Woche 16 wurden in die Analyse eingeschlossen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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</li> </ul> </li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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</li> </ul> </li> <li>• Sensitivitätsanalyse 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tipping-Point-Analyse mittels multipler Imputation, wobei Patienten mit Rescue-Medikation vor Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden. Fehlende Daten für Woche 16 des Placebo-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-Behandlungsarm wurden als Non-Responder imputiert. Für die verschiedenen Werte des Parameters p wurden unterschiedliche Anteile der Placebo-Patienten als Responder gewertet. Als <i>Tipping Point</i> ist der Wert des Parameters p definiert, bei dem sich das Ergebnis von signifikant zu nicht-signifikant ändert.</li> </ul> </li> <li>• Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IGA 0/1 mit Berücksichtigung des IGA-Wertes zu Baseline</li> <li>○ IGA 0/1 nach Region</li> <li>○ EASI75 mit Berücksichtigung des IGA-Wertes zu Baseline</li> <li>○ EASI75 nach Region</li> </ul> </li> <li>• Unterstützende Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primäre Analyse mittels Per-Protocol-Analysis-Set (PPS)</li> </ul> </li> </ul> <p>Sekundärer Estimand: <i>hypothetical</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten.</li> <li>○ Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation innerhalb der Behandlungsarme ersetzt, wobei von einem „missing at random“-Szenario ausgegangen wurde.</li> </ul> </li> <li>• Sensitivitätsanalyse 1:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entspricht der primären Analyse mit dem Unterschied, dass fehlende Daten des Tralokinumab-Arms durch auf den Placebo-Arm angepasste Regressionsmodelle ersetzt wurden.</li> </ul> <p>Tertiärer Estimand: <i>treatment policy</i></p> <p>Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Ansprechraten unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diese Analyse konnte nicht durchgeführt werden. Es lagen keine ausreichenden Daten vor, um mittels multipler Imputation innerhalb der Gruppen fehlende Werte zu ersetzen.</li> </ul> </li> <li>● Sensitivitätsanalyse 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nutzung aller Daten wie zu Woche 16 beobachtet.</li> <li>○ Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Als konfirmatorische sekundäre Endpunkte waren die Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes auf der <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> (wöchentlicher Durchschnitt) <math>\geq 4</math> Punkte von Baseline zu Woche 16 sowie die Veränderungen der Werte von SCORAD und CDLQI von Baseline zu Woche 16 definiert. Die Analysen wurden mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt.</p> <p>Der binäre Endpunkt zur Reduktion des schlimmsten täglichen Juckreizes <math>\geq 4</math> 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.</p> <p>Die kontinuierlichen, sekundären Endpunkte zur Änderung der Werte von SCORAD und CDLQI von Baseline zu Woche 16 wurden mit den folgenden Analysen ausgewertet:</p> <p>Primärer Estimand: <i>hypothetical</i></p> <p>Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und CDLQI 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).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fehlende Werte bis Woche 16 wurden mittels <i>Repeated measurements model</i> (Änderung [SCORAD/CDLQI] = Treatment * Week + Baseline-Wert [SCORAD/CDLQI] * Week + Region + Baseline IGA) ersetzt. Bei Patienten für die auf Grund von Rescue-Medikation kein Wert nach Baseline vorlag, wurde die Änderung zu Woche 2 als 0 imputiert</li> <li>● Sensitivitätsanalyse 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daten nach Rescue-Medikation oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sind nicht in der Analyse enthalten.</li> <li>○ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation, basierend auf Regressionsmodellen des Placebo-Arms, ersetzt.</li> <li>○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/CDLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/CDLQI] + Region + Baseline IGA</li> <li>○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels <i>Rubin's rule</i> kombiniert.</li> </ul> </li> </ul> <p>Sekundärer Estimand: <i>treatment policy</i></p> <p>Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und CDLQI von Baseline zu Woche 16 unabhängig von der Behandlung mit Rescue-Medikation und dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diese Analyse konnte nicht durchgeführt werden. Es lagen keine ausreichenden Daten vor, um mittels multipler Imputation innerhalb der Gruppen fehlende Werte zu ersetzen.</li> </ul> </li> <li>● Sensitivitätsanalyse 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fehlende Daten von Patienten, die bis Woche 16 die Studienmedikation nicht abgesetzt hatten, wurden basierend auf Daten des Placebo-Arm, die die Studienmedikation bis Woche 16 nicht abgesetzt hatten, imputiert.</li> <li>○ Nutzung aller Daten wie zu Woche 16 beobachtet</li> <li>○ Fehlende Daten für Patienten, die vor Woche 16 die Studienmedikation abgesetzt hatten, wurden mittels multipler Imputation unabhängig von Studienmedikation, Region und Patientencharakteristika zu Baseline, basierend auf Daten von Patienten, die ebenfalls die Studienmedikation vor Woche 16 abgesetzt hatten, für die aber dennoch Werte zu Woche 16 vorlagen, ersetzt.</li> <li>○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/CDLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/CDLQI] + Region + Baseline IGA</li> </ul> </li> </ul>

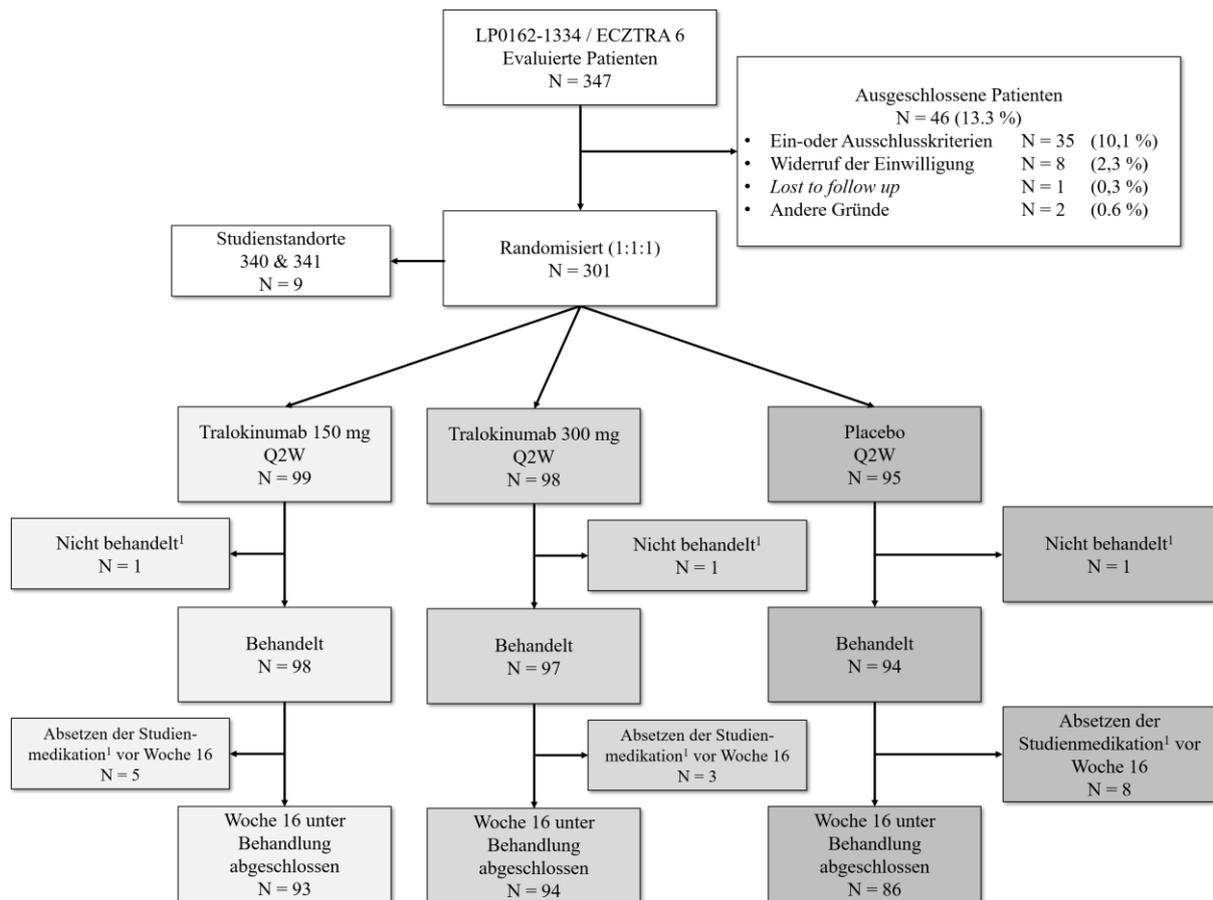
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels <i>Rubin's rule</i> kombiniert.</li> </ul> <p>Tertiärer Estimand: <i>composite</i></p> <p>Wirksamkeitsunterschied in Bezug auf die Änderungen der Werte von SCORAD und CDLQI von Baseline zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation, unabhängig vom Absetzen der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primäre Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die vor Woche 6 Rescue-Medikation in Anspruch genommen hatten wurden als Non-Responder gewertet, wobei der schlechteste Wert (inklusive Baseline) fortgeschrieben wurde (<i>worst observation carried forward</i>)</li> <li>○ Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 ohne Rescue-Medikation wurden durch multiple Imputation ersetzt, wobei „<i>missing at random</i>“ angenommen wurde. Dafür wurden die Regionen Europa, Asien und Australien gepoolt.</li> <li>○ ANCOVA Modell zu Woche 16: Änderung in [SCORAD/CDLQI] = Treatment + Baseline [SCORAD/CDLQI] + Region + Baseline IGA</li> <li>○ Schätzer und Standardfehler aus multiple imputierten Datensätzen wurden mittels <i>Rubin's rule</i> kombiniert.</li> </ul> </li> <li>● Sensitivitätsanalyse 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tipping-Point-Analyse mit multipler Imputation. Analog zur primären Analyse, wobei zusätzlich zu den imputierten Daten im Tralokinumab-Arm variierende Werte von <math>\Delta</math> (<math>\Delta = 0, 1, 2, \dots, x</math>) addiert wurden.</li> <li>○ Der <i>Tipping Point</i> entsprach dem Wert des Parameters <math>\Delta</math> bei dem sich das Ergebnis (der primären Analyse) von signifikant zu nicht signifikant ändert</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Weitere sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Folgende zusätzlichen sekundären Endpunkte wurden definiert, um die primären und konfirmatorischen sekundären Endpunkte zu unterstützen:</p> <p>Primäre Endpunkte unterstützend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EASI50 zu Woche 16</li> <li>● EASI90 zu Woche 16</li> <li>● Veränderung des EASI Wertes von Baseline zu Woche 16</li> </ul> <p>Analyse der Schwere und Ausbreitung der AD unterstützend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduktion des SCORAD Wertes um mind. 75 % (SCORAD75) zu Woche 16</li> <li>● Reduktion des SCORAD Wertes um mind. 50 % (SCORAD50) zu Woche 16</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der Juckreiz-Symptomatik unterstützend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Skala <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 gegenüber Baseline</li> <li>• Reduktion des Juckreizes <math>\geq 3</math> auf der Skala <i>Worst-Daily-Pruritus-NRS</i> im wöchentlichen Durchschnitt zu Woche 16 gegenüber Baseline</li> </ul> <p>Analyse der patientenberichteten Endpunkte unterstützend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des POEM im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p>Die genannten binären Endpunkte (EASI50, EASI90, Reduktion des Juckreizes <math>\geq 3</math>, SCORAD50, SCORAD75) wurden, wie bereits für die primäre Analyse des primären Estimanden der primären Studienendpunkte beschrieben, analysiert.</p> <p>Die genannten kontinuierlichen Endpunkte (Veränderung des EASI Wertes, Veränderung der Juckreiz-Symptomatik, Veränderung des POEM) wurden, wie bereits für die primäre Analyse des primären Estimanden der kontinuierlichen sekundären Studienendpunkte beschrieben, analysiert.</p> <p><b>Weitere Endpunkte:</b>  Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient-Reported Outcomes</i>, PRO):  Als zusätzliche Unterstützung der Endpunkte zu Woche 16 wurden folgende PROs erfasst und ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CDLQI</li> <li>• POEM</li> <li>• <i>Adolescent PGI-S</i></li> <li>• PGI-C</li> <li>• HADS</li> <li>• <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i></li> <li>• <i>Adolescent Worst-Daily-Pruritus-NRS</i></li> </ul> <p>CDLQI, POEM, <i>Adolescent PGI-S [past week recall]</i>, PGI-C und HADS wurden auf Basis der Behandlungsgruppen und Visiten zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben.</p> <p>Im eDiary erfasste Werte auf täglicher Basis (<i>Eczema-related-Sleep-NRS</i>, <i>Adolescent Worst-Daily-Pruritus-NRS</i>, <i>Adolescent PGI-S [today recall]</i>) wurden innerhalb der Behandlungsgruppen über die Zeit zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik beschrieben.</p> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b>  Zur Darstellung des Sicherheitsprofils von Tralokinumab wurden die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen analysiert. Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und zu Studienabbrüchen führende UE dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurden Vitalparameter und diverse Laborparameter ermittelt und dargestellt.  <b>Anti-Drug Antibodies (ADA):</b> 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.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll waren folgende Subgruppen <i>a priori</i> definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad der Erkrankung zu Baseline [IGA 3/IGA 4]</li> <li>• Region [Nordamerika/Europa/Asien/Australien]</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<b>Initiale Behandlungsphase (Woche 0 – 16):</b> Tralokinumab 150 mg Q2W: a) 100 b) 98 c) 98 Tralokinumab 300 mg Q2W: a) 101 b) 97 c) 97 Placebo + TCS: a) 100 b) 94 c) 94  Fortgesetzte Behandlungsphase und offene Behandlungsphase (Woche 16 – 52): Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Juli 2018 Studienende: Mai 2021

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



<sup>1</sup>Studienausstieg

Abbildung 4-7: Flow-Chart für die initiale Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334)

Q2W: einmal alle 2 Wochen

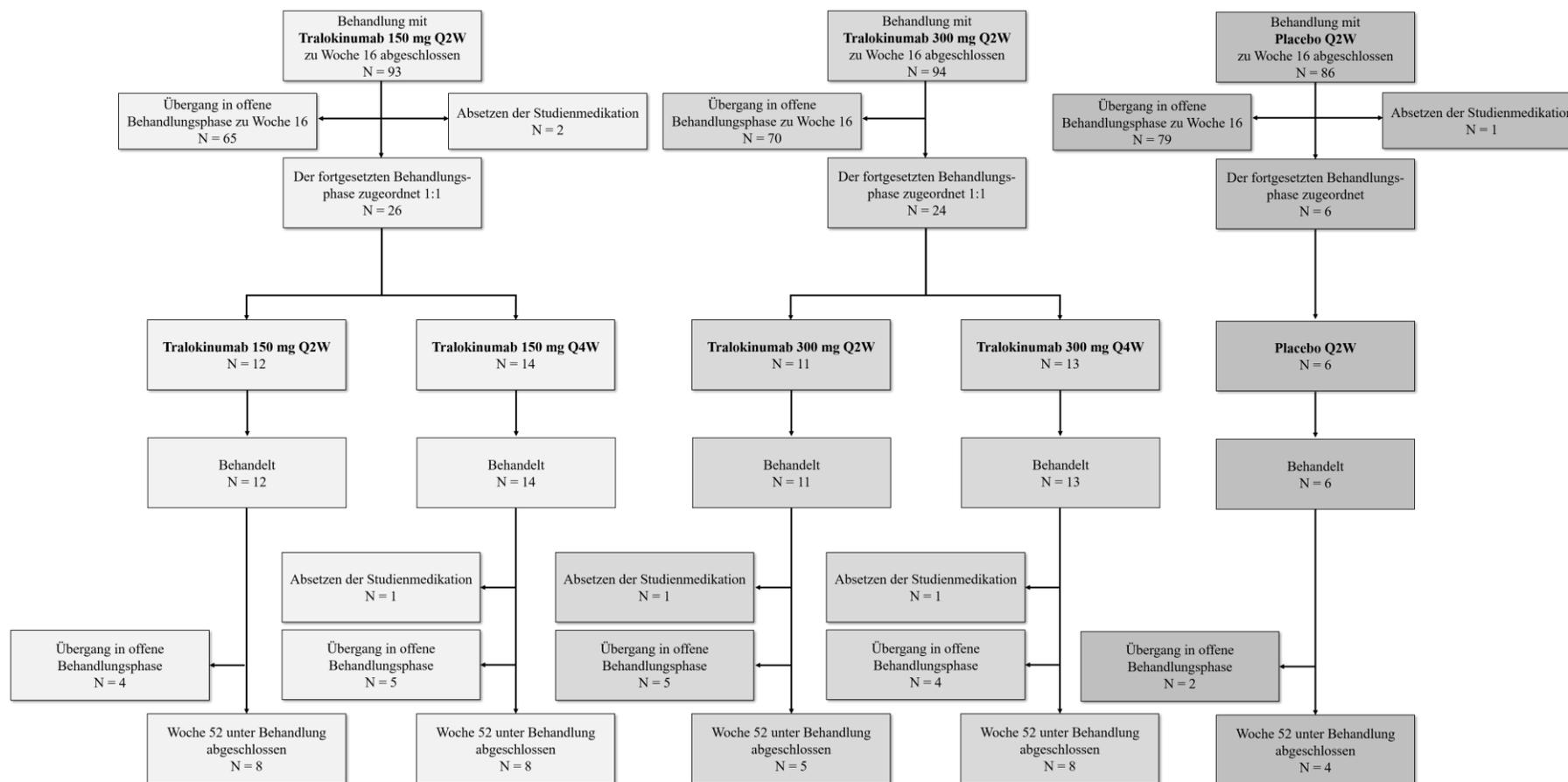


Abbildung 4-8: Flow-Chart für die fortgesetzte Behandlungsphase der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334)  
 Q2W: einmal alle 2 Wochen; Q4W: einmal alle 4 Wochen

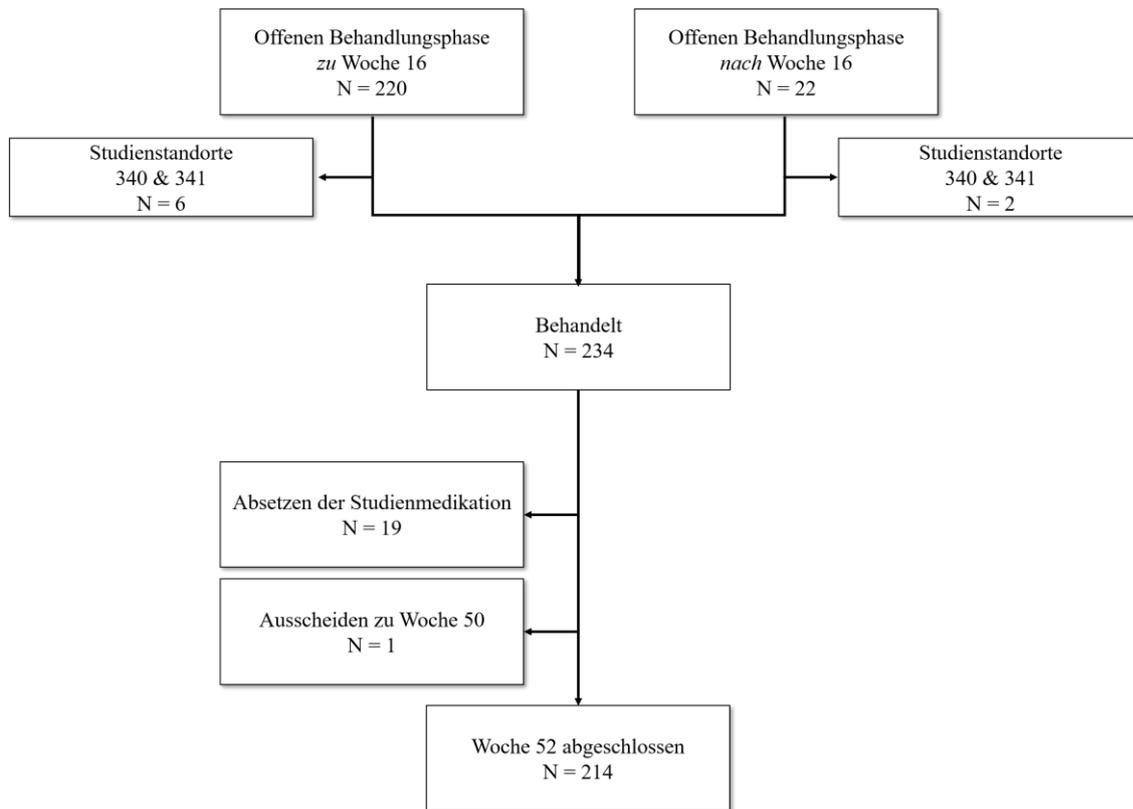


Abbildung 4-9: Flow-Chart für die offene Behandlungsphase für Patienten aus der Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

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

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

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

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ECZTRA 6 (LP0162-1334)

**Studie: ECZTRA 6 (LP0162-1334)**

---

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical trial report – LP0162-1334	CTR [3]
Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no. 6)	
Version 1.0 Final vom 09.08.2021	

**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 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       neinAngaben 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 Response System*.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben 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       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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung 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: 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       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 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: CDLQI****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 89,8 %, 94,8 % und 89,4 % für Tralokinumab 150 mg, Tralokinumab 300 mg und Placebo) und eine maximale Differenz von 5,0 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft

---

### 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

---

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:

---

---