

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lebrikizumab (Ebglyss®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis
bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem
Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische
Therapie in Betracht kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	50
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	51
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	53
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	53
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	60
4.2.5.2.2.4 Sicherheit.....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.3.1 Eignung der Studien für die Meta-Analyse.....	63
4.2.5.3.2 Methodik der Meta-Analyse.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	94
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	95
4.3.1.2.1.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	99
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	100
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	101
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	103
4.3.1.3.1.1	Mortalität	106
4.3.1.3.1.2	Morbidität	106
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	188
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	204
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	216
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	218
4.3.1.3.2.2	Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen	222
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert	226
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse: EASI-75 (ADvocate 1 und ADvocate 2)	227
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse: Pruritus-NRS (Studien ADvocate 1 und ADvocate 2).....	230
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse: EASI-75 (Studie ADhere).....	232
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	233
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	233
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	233
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	233
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	234
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	234
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	234
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	237
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	237
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	237
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	237
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	238
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	239
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	239
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	240
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	240
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	242
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	243
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	243
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	243
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	259
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	260
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	260
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	260
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	260
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	260
4.6	Referenzliste.....	261
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		265
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		270
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		274
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		275
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		327
Anhang 4-G Ergänzende statistische Analysen		378

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lebrikizumab	21
Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	23
Tabelle 4-3: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	24
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	25
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab: Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere	28
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lebrikizumab	41
Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	51
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-16: Topische Begleittherapien in der Studie ADhere	92
Tabelle 4-17: Rescue-Medikation während der Induktionsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.....	93
Tabelle 4-18: Übertragbarkeit der Patientencharakteristika der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere auf den deutschen Versorgungskontext.....	99

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-21: Operationalisierung des IGA	106
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den IGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt IGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline	108
Tabelle 4-24: Operationalisierung des EASI	112
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt EASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EASI-75 / EASI-90	113
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt EASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline	120
Tabelle 4-28: Operationalisierung des EASI-BSA	123
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EASI-BSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EASI-BSA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline	125
Tabelle 4-31: Operationalisierung des POEM	127
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen.....	129
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline	135
Tabelle 4-35: Operationalisierung des SCORAD	138
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SCORAD-75 / SCORAD-90	139
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline	145
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Pruritus-NRS-Scores.....	148
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Pruritus-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen	149
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score aus RCT mit dem bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline.....	156
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Sleep-Loss-Scores.....	159
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sleep-Loss-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16	160
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Sleep-Loss-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline.....	165
Tabelle 4-47: Operationalisierung des PROMIS	168
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PROMIS (Angst-Score und Depressions-Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Angst-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline	170
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Depressions-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline	175
Tabelle 4-51: Operationalisierung der EQ-5D-5L VAS	180
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline	181
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline.....	185
Tabelle 4-55: Operationalisierung DLQI / CDLQI.....	188
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den DLQI / CDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI / CDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen	190
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI / CDLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline.....	199
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten.....	206
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil an Patienten mit ≥ 1 UESI.....	211
Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit relevanten Unterschieden (mindestens 1 % der Patienten und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm)	214

Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2	218
Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie ADhere	220
Tabelle 4-65: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2	222
Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die Studie ADhere	224
Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal Region – Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2	227
Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 für das Merkmal Region – Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2	230
Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal Geschlecht – Studie ADhere	232
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien	233
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	234
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	235
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	235
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	236
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	238
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	239
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	239
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	241
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-82: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	245
Tabelle 4-83: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	247
Tabelle 4-84: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab: Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere	250

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	259
Tabelle 4-86: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE	266
Tabelle 4-87: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE	267
Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials	268
Tabelle 4-89: Recherche im Studienregister ICTRP	271
Tabelle 4-90: Recherche im Studienregister ClinicalTrials.gov	272
Tabelle 4-91: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register	272
Tabelle 4-92: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund	275
Tabelle 4-93: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register mit Ausschlussgrund.....	278
Tabelle 4-94: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ICTRP mit Ausschlussgrund.....	279
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADvocate 1	285
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADvocate 2	299
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie die Studie ADhere	315
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADvocate 1	328
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADvocate 2	342
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADhere	356

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Zeitlicher Ablauf von ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere und ADjoin.....	22
Abbildung 4-2: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studien und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>)	30
Abbildung 4-3: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studien und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>).....	32
Abbildung 4-4: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>).....	33
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-6: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (RR)	110
Abbildung 4-7: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (OR).....	110
Abbildung 4-8: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (RD).....	110
Abbildung 4-9: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (RR).....	117
Abbildung 4-10: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (OR)	117
Abbildung 4-11: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (RD)	118
Abbildung 4-12: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (RR).....	118
Abbildung 4-13: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (OR)	118
Abbildung 4-14: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (RD)	119
Abbildung 4-15: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	122
Abbildung 4-16: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)	122

Abbildung 4-17: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-BSA – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)...	127
Abbildung 4-18: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-BSA – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).....	127
Abbildung 4-19: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (RR).....	132
Abbildung 4-20: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (OR)	132
Abbildung 4-21: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (RD)	133
Abbildung 4-22: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (RR).....	133
Abbildung 4-23: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (OR)	133
Abbildung 4-24: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (OR)	134
Abbildung 4-25: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	137
Abbildung 4-26: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).....	137
Abbildung 4-27: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (RR).....	142
Abbildung 4-28: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (OR).....	143
Abbildung 4-29: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (RD).....	143
Abbildung 4-30: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (RR)	143
Abbildung 4-31: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (OR).....	144
Abbildung 4-32: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (RD).....	144
Abbildung 4-33: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)	147
Abbildung 4-34: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)	147

Abbildung 4-35: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR).....	153
Abbildung 4-36: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR).....	153
Abbildung 4-37: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD).....	153
Abbildung 4-38: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR).....	154
Abbildung 4-39: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR).....	154
Abbildung 4-40: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD).....	154
Abbildung 4-41: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)	157
Abbildung 4-42: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).....	158
Abbildung 4-43: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (RR).....	163
Abbildung 4-44: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (OR)	163
Abbildung 4-45: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (RD)	163
Abbildung 4-46: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)	167
Abbildung 4-47: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).....	167
Abbildung 4-48: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	173

Abbildung 4-49: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)	173
Abbildung 4-50: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	174
Abbildung 4-51: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)	174
Abbildung 4-52: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	178
Abbildung 4-53: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)	178
Abbildung 4-54: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD).....	179
Abbildung 4-55: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)	179
Abbildung 4-56: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (RR).....	183
Abbildung 4-57: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (OR)	183
Abbildung 4-58: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (RD)	184
Abbildung 4-59: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)	187
Abbildung 4-60: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).....	187
Abbildung 4-61: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RR).....	194
Abbildung 4-62: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (OR).....	194

Abbildung 4-63: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RD).....	194
Abbildung 4-64: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (RR).....	195
Abbildung 4-65: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)	195
Abbildung 4-66: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)	195
Abbildung 4-67: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RR).....	196
Abbildung 4-68: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (OR).....	196
Abbildung 4-69: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0–1 zu Woche 16 (RD).....	196
Abbildung 4-70: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (RR).....	197
Abbildung 4-71: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)	197
Abbildung 4-72: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI $\geq$ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)	197
Abbildung 4-73: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (LSMD)	202
Abbildung 4-74: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (SMD gemäß Hedges' g)	202
Abbildung 4-75: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des CDLQI zu Woche 16 (LSMD).....	203
Abbildung 4-76: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (SMD gemäß Hedges' g)	203
Abbildung 4-77: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil an Patienten mit $\geq$ 1 schwerem UE (RR)	209

Abbildung 4-78: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (OR)	209
Abbildung 4-79: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (RD)	209
Abbildung 4-80: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (RR).....	210
Abbildung 4-81: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (OR)	210
Abbildung 4-82: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (RD)	210
Abbildung 4-83: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (RR)	228
Abbildung 4-84: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (OR)	228
Abbildung 4-85: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (RD)	229
Abbildung 4-86: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (RR)	231
Abbildung 4-87: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (OR)	231
Abbildung 4-88: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (RD)	232
Abbildung 4-89: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>)	252
Abbildung 4-90: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>)	253
Abbildung 4-91: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (<i>as observed</i>)	255
Abbildung 4-92: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Induktionsphase)	298
Abbildung 4-93: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Erhaltungsphase)	298
Abbildung 4-94: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Escape-Arm)	299
Abbildung 4-95: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Induktionsphase)	313
Abbildung 4-96: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Erhaltungsphase)	314

Abbildung 4-97: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Escape-Arm)	314
Abbildung 4-98: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADhere	326

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EDC	Elektronische Datenverarbeitung
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
Ig	Immunglobulin
IGA	<i>Investigators Global Assessment</i>
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor-alpha
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
ILC	<i>Innate Lymphoid Cell</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IU	<i>International Unit</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>

Abkürzung	Bedeutung
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SCS	Systemische Kortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Query</i>
SOC	System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>)
STAT6	<i>Signal transducer and activator of transcription 6</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TARC	<i>T cell directed cc chemokine</i>
TCI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lebrikizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet [1, 2].

Die Fragestellung des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lebrikizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [3]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) [4].

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

AD ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch vielfältige Hautveränderungen und starken Pruritus die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten erheblich beeinträchtigt. Neben den körperlichen Symptomen leiden Patienten mit AD häufiger an psychiatrischen Begleiterkrankungen, wie depressiven Symptomen und Angststörungen [5, 6]. Dies kann zu weiteren Beeinträchtigungen im täglichen Arbeits- und Privatleben der Patienten führen. Körperliche Symptome, allen voran der Pruritus, mindern die Schlafqualität und reduzieren somit auch die Arbeitsfähigkeit, was zu Fehlzeiten führen kann. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD waren die Fehlzeiten zudem signifikant höher als für Patienten mit leichter AD [7]. Diese Auswirkungen können über einen langen Zeitraum hinweg kumulieren. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass AD eine ähnliche oder höhere Belastung darstellt, wie z. B. Diabetes oder Asthma [7].

Aufgrund der hohen Prävalenz beeinträchtigt die AD viele Patienten und stellt dabei für jeden einzelnen Patienten eine erhebliche und langfristige Belastung dar. Trotz einer Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen fehlen nach wie vor neue, wirksame und gut verträgliche, zielgerichtete Therapieoptionen (siehe Modul 3A).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien und Meta-Studien (RCT, Evidenzstufe 1b und 1a) herangezogen.

Relevante Studien wurden über eine bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern identifiziert. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in

Übereinstimmung mit der Dossiervorlage in den Datenbanken MEDLINE, Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Die Suche in Studienregistern wurde in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1 zeigt eine Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCT mit Lebrikizumab. In die Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lebrikizumab

	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Population	1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	2	Behandlung mit Lebrikizumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert
Komparator	3	Behandlung mit Dupilumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	3	Komparator nicht wie unter E3 definiert
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	5	RCT	5	Keine RCT
Behandlungsdauer	6	≥ 24 Wochen	6	Kürzer als unter E6
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar Publikationsformen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Studienberichte, Publikationen zu primären Studiendaten und ausführliche Studienregistereinträge mit Ergebnissen.	7	Kein(e) Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar Publikationsformen die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen Hierzu zählen u. a. Übersichtsarbeiten, Kommentare, Beiträge von Konferenzen, Publikationen ohne primäre Studiendaten und Studienregistereinträge ohne Ergebnisse).
AD = atopische Dermatitis; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; TCS = topische Kortikosteroide; TCI = topische Calcineurin-Inhibitoren				

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens in einem Punkt nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen.

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

In den Placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 werden die Patienten nach der Induktionsphase zu Woche 16 re-randomisiert. Eine Erhaltungsphase schließt sich dann bis Woche 52 an (Abbildung 4-1). Das vorliegende Dossier fokussiert sich aufgrund der Re-Randomisierung auf die Analyse der Ergebnisse der Endpunkte bis Woche 16 (Induktionsphase). Zusätzlich wurden diese Studien zu Woche 16 in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Studie ADhere, die eine Anwendung von Lebrikizumab in Kombination mit TCS im Vergleich mit Placebo mit TCS vorsah, hat eine Studiendauer von 16 Wochen und beschreibt somit ebenfalls die Induktionsphase.

Gemäß der Fachinformation von Lebrikizumab soll bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen kann sich der Zustand durch eine fortgesetzte Behandlung alle zwei Wochen bis zu Woche 24 weiter verbessern. Sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Lebrikizumab 250 mg alle vier Wochen [3]. Da eine Q2W-Dosierung somit in der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation nicht vorgesehen ist, werden nur die Q4W-Daten nach Woche 16 deskriptiv beschrieben.

Responder aus den Lebrikizumab-Armen zu Woche 16 (ADhere) bzw. zu Woche 52 (ADvocate 1 und ADvocate 2) können zudem in die *long-term-extension* (LTE-) Studie ADjoin aufgenommen werden, die mit einem Q2W und Q4W-Arm bis Woche 104 fortgeführt wird (Abbildung 4-1). Bei der Studie ADhere erfolgt eine re-Randomisierung der Patienten vor der Aufnahme in ADjoin. Die Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit des Q4W-Arms aus ADjoin werden deskriptiv beschrieben.

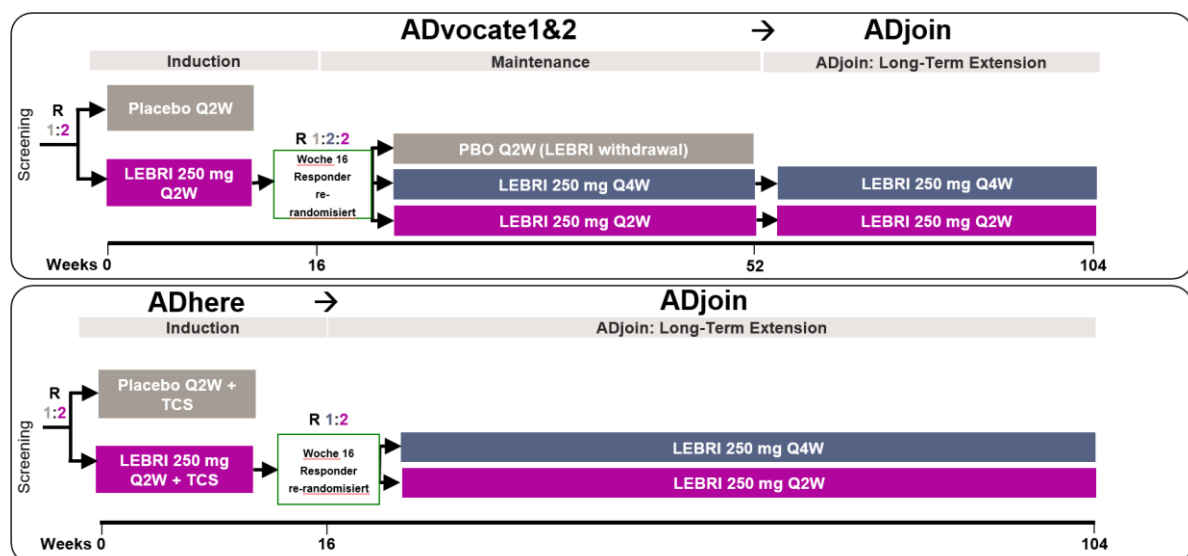


Abbildung 4-1: Zeitlicher Ablauf von ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere und ADjoin

Das Design und die Methodik von ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere sind in Anhang 4-E ausführlich dokumentiert. Die Darstellung des Designs und der Methodik erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts.

Die Studien zeichnen sich durch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und auf Endpunktebene und somit durch eine hohe Aussagesicherheit aus (siehe Anhang 4-F).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die RCTs ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere zeigen den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab. Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 fasst die Ergebnisse der Meta-Studie von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie ADhere zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bzw. Placebo + TCS zusammen. Anschließend wird der medizinische Nutzen von Lebrikizumab beschrieben.

Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2)	
	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
<u>Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16</u>		
Morbidität		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	3,45 [2,42; 4,92]	< 0,01
Anteil an Patienten mit EASI-75	3,36 [2,54; 4,44]	< 0,01
Anteil der Patienten mit EASI-90	3,91 [2,62; 5,84]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-75	6,01 [3,20; 11,28]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-90	14,78 [2,92; 74,88]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,79 [2,63; 5,46]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,86 [2,67; 5,59]	< 0,01
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	3,98 [1,83; 8,64]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	2,66 [2,09; 3,39]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 zu Woche 16	5,79 [3,10; 10,81]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte	2,61 [1,82; 3,73]	< 0,01
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil an Patienten mit DLQI 0/1	3,23 [1,95; 5,37]	< 0,01

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2)	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^b
Anteil an Patienten mit DLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	2,28 [1,84; 2,83]	< 0,01
Anteil an Patienten mit CDLQI 0/1	2,57 [0,47; 14,06]	0,28
Anteil an Patienten mit CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,11 [1,04; 9,29]	0,04
BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie / Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala		
a) RR berechnet nach der Mantel-Hazel-Methode und adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).		
b) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.		

Tabelle 4-3: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^b
<u>ADhere, Woche 16</u>		
Morbidität		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil an Patienten mit EASI-75	1,698 [1,233; 2,340]	0,0003
Anteil der Patienten mit EASI-90	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil der Patienten mit SCORAD-75	2,807 [1,246; 6,322]	0,0056
Anteil der Patienten mit SCORAD-90	1,366 [0,458; 4,076]	0,7804
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,725 [1,074; 2,769]	0,0153
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,771 [1,088; 2,882]	0,0126
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	1,457 [0,557; 3,808]	0,6205
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	1,441 [1,011; 2,055]	0,0374
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	2,608 [0,986; 6,898]	0,0371

Endpunkt	Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^b
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte	1,366 [0,783; 2,381]	0,3036
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil an Patienten mit DLQI 0–1	2,822 [1,149; 6,932]	0,0168
Anteil an Patienten mit DLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,488 [1,102; 2,008]	0,0043
Anteil an Patienten mit CDLQI 0–1	10,469 [0,626; 175,010]	0,0189
Anteil an Patienten mit CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,391 [0,708; 2,736]	0,4334
BSA: Körperoberfläche ; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie / Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala		
a) RR berechnet nach der Mantel-Hazel-Methode und adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).		
b) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.		

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95-%-KI]
Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline		
Morbidität		
Veränderung des EASI	-9,59 [-11,68; -7,49] < 0,01	-0,80 [-0,99; -0,61]
Veränderung des EASI-BSA	-16,51 [-20,04; -12,97] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,58]
Veränderung des POEM	-6,08 [-7,44; -4,73] < 0,01	-0,84 [-1,04; -0,64]

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95%-KI]
Veränderung des SCORAD	-18,81 [-22,48; -15,14] < 0,01	-0,98 [-1,18; -0,79]
Veränderung des Pruritus-NRS	-2,17 [-2,62; -1,72] < 0,01	-0,86 [-1,06; -0,67]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,76 [-0,94; -0,58] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,57]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,74 [-7,71; 2,24] 0,28	-0,13 [-0,63; 0,37]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-2,83 [-4,42; -1,24] < 0,01	-0,33 [-0,54; -0,13]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,04 [-7,56; 3,49] 0,47	-0,17 [-0,68; 0,33]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-3,20 [-4,74; -1,65] 0,71	-0,41 [-0,62; -0,21]
Veränderung des EQ-5D-VAS	6,14 [2,13; 10,15] < 0,01	0,29 [0,10; 0,47]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI	-4,59 [-6,06; -3,13] < 0,01	-0,65 [-0,86; -0,44]
Veränderung des CDLQI	-5,83 [-9,77; -1,89] 0,51	-0,89 [-1,52; -0,26]
<u>ADhere, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline</u>		
Morbidität		
Veränderung des EASI	-7,95 [-10,771; -5,123] < 0,0001	-0,68 [-0,927; -0,374]
Veränderung des EASI-BSA	-18,46 [-22,380; -14,530] < 0,0001	-0,84 [-1,045; -0,625]

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95-%-KI]
Veränderung des POEM	-4,00 [-6,256; -1,736] 0,0006	-0,46 [-0,755; -0,165]
Veränderung des SCORAD	-12,08 (2,59) [-17,202; -6,963] < 0,0001	-0,52 [-0,813; -0,221]
Veränderung des Pruritus-NRS	-0,99 (0,40) [-1,769; -0,203] 0,0139	-0,34 [-0,635; -0,048]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,28 (0,13) [-0,540; -0,010] 0,0421	-0,27 [-0,565; 0,021]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	3,42 (3,82) [-4,543; 11,390] 0,3807	0,26 [-0,381; 0,893]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,44 (2,03) [-5,477; 2,600] 0,4812	-0,10 [-0,425; 0,234]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	4,91 (4,14) [-3,719; 13,544] 0,2490	0,34 [-0,300; 0,978]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,14 (1,64) [-4,403; 2,115] 0,4875	-0,09 [-0,423; 0,236]
Veränderung der EQ-5D-VAS	3,25 (2,64) [-1,961; 8,457] 0,2201	0,14 [-0,148; 0,436]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI	-3,53 (0,93) [-5,358; -1,693] 0,0002	-0,23 [-0,522; 0,063]
Veränderung des CDLQI	-4,62 (1,27) [-7,220; -2,030] 0,0010	-0,45 [-0,744; -0,151]

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95-%-KI]
BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; VAS: visuelle Analogskala		
a) MMRM wurde bei fehlenden Datenpunkten angewendet. Patienten, die Rescue-Medication in Anspruch genommen haben wurden als fehlend gewertet. In das MMRM-Model gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.		

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab: Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert
Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16		
Sicherheit		
UE	0,879 [0,799; 0,967]	0,0089
SUE	0,927 [0,602; 1,428]	0,7700
UESI		
Herpes oder Zoster Infektion	0,872 [0,644; 1,180]	0,3367
Konjunktivitis	1,323 [1,185; 1,477]	0,0003
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	1,078 [0,673; 1,726]	1,0000
ADhere, Woche 16		
Sicherheit		
UE	1,216 [0,856; 1,728]	0,3164
SUE	0,980 [0,090; 10,641]	1,000

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert
UESI		
Herpes oder Zoster Infektion	2,451 [0,292; 20,608]	0,6664
Konjunktivitis	12,296 [0,738; 204,906]	0,0099
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	3,443 [0,180; 36,679]	0,5526
BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie / Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala; a) Das Relative Risiko samt Konfidenzintervall wurde mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.		

Mortalität

In der Studie ADvocate 1 verstarb während der 16-wöchigen Induktionsphase kein Patient. In der Studie ADvocate 2 verstarb ein Patient im Kontrollarm während der 16-wöchigen Induktionsphase. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Während der Studie ADhere verstarb kein Patient.

Morbidität

Ausprägung und Schwere der AD sowie die AD-bedingte Symptomatik und der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde in den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere mittels etablierter, patientenrelevanter Instrumente durch den Prüfarzt bzw. die Patienten selbst erhoben.

IGA

Mit Hilfe des Investigator Global Assessment (IGA) bewertet der Arzt den Schweregrad der AD des Patienten auf einer 5-stufigen Skala. Ein IGA-Score von 0 Punkten entspricht einem erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Hautzustand.

Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere zeigt sich zu Woche 16 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und einer Verbesserung um 2 Punkte gegenüber Baseline. Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ergibt, dass 36,17 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 10,45 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA-Score von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten einen erscheinungsfreien oder fast

erscheinungsfreien Hautzustand gemäß IGA aufwiesen, war somit unter Lebrikizumab 3,45-mal höher als im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 3,45 [2,42; 4,92]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-82).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab. Zu Woche 104 haben 76,4 % der IGA 0 / 1 Responder zu Woche 16 aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 78,6 % der Responder zu Woche 16 aus ADhere im Lebrikizumab Q4W-Arm weiterhin einen IGA von 0 oder 1 erreicht.

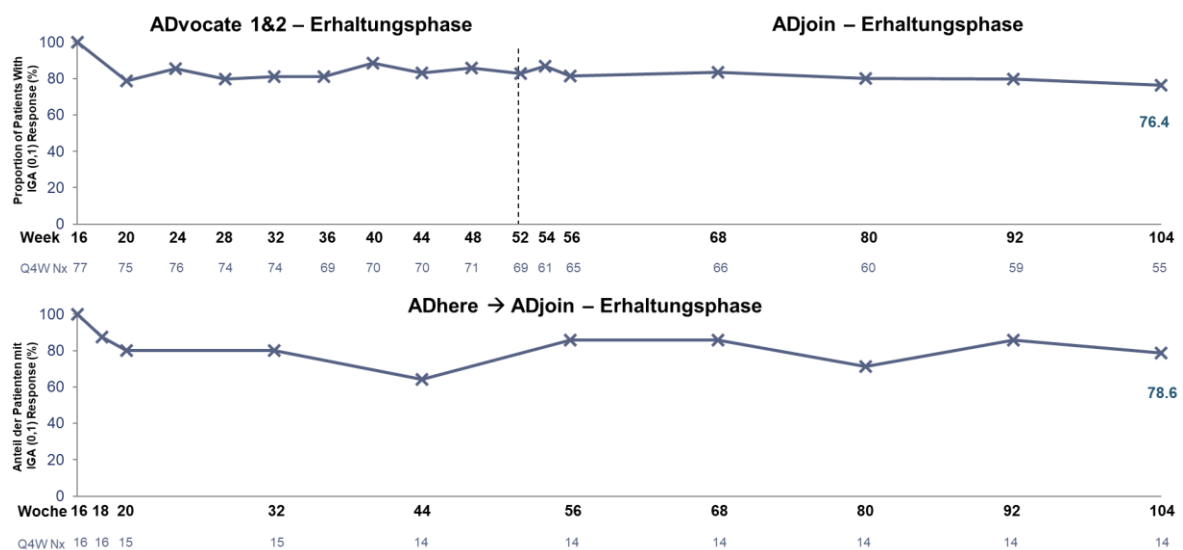


Abbildung 4-2: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studien und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungphase bis Woche 104 (as observed)

EASI

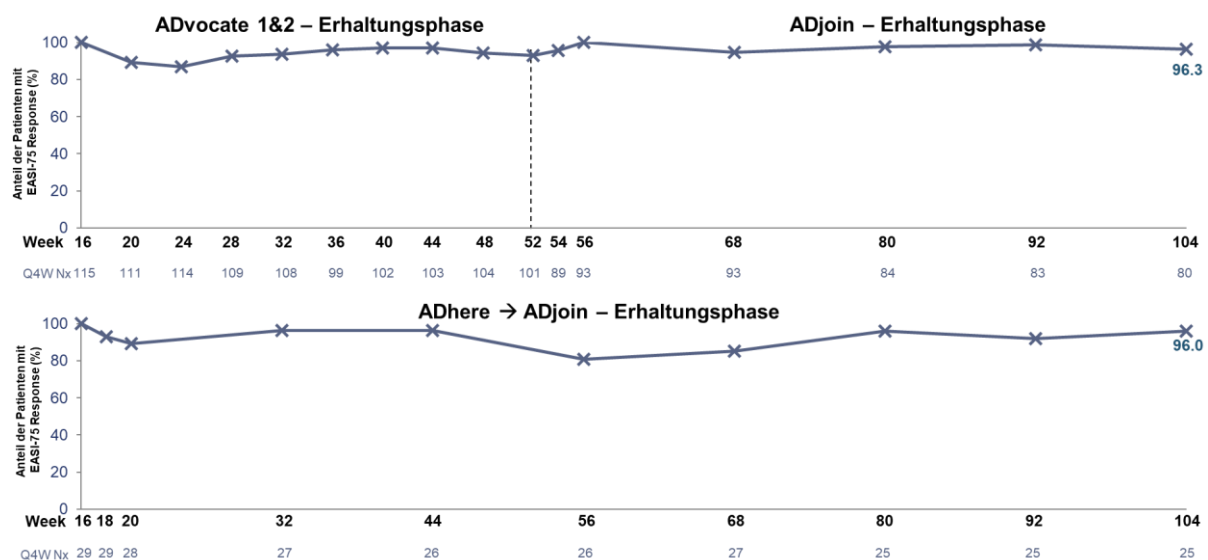
Mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI) werden die betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen des Patienten (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) durch den Arzt bewertet. Die Operationalisierung erfolgt unter anderem als EASI-75 (75%ige Reduktion im EASI-Score gegenüber Baseline) und EASI-90 (90%ige Reduktion gegenüber Baseline). Beim EASI erreicht sowohl in der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in ADhere ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen EASI-75 und EASI-90 zu Woche 16 als im Vergleichsarm.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 53,37 % und im Vergleichsarm 15,68 % der Patienten einen EASI-75. Dadurch ergibt sich eine um den Faktor 3,36 höhere Wahrscheinlichkeit mit Lebrikizumab den EASI-75 zu erreichen (RR [95%-KI] 3,36 [2,54; 4,44]; $p < 0,01$). Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Auswertung des EASI-90, den 33,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 8,36 % im Placebo-Arm

erreichen (RR von 3,91 [95%-KI: 2,62; 5,84]; $p < 0,01$). Sowohl für den EASI-75 als auch für den EASI-90 ergibt sich somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 66,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 39,39 % der Patienten mit Placebo + TCS einen EASI-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,70 [95%-KI: 1,23; 2,34]; $p < 0,01$. Ein ähnliches Bild eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiedes ergibt sich beim EASI-90, den 39,31 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,996 [95%-KI: 1,18; 3,38]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen am EASI-75 und EASI-90. Zu Woche 104 haben 96,3 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie und 96,0% der Patienten aus ADhere, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren einen EASI-75 erreicht. Ein EASI-90 wurde im Q4W-Arm von 82,5 % der Patienten aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 72,0 % der Patienten, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren, aus ADhere erreicht.



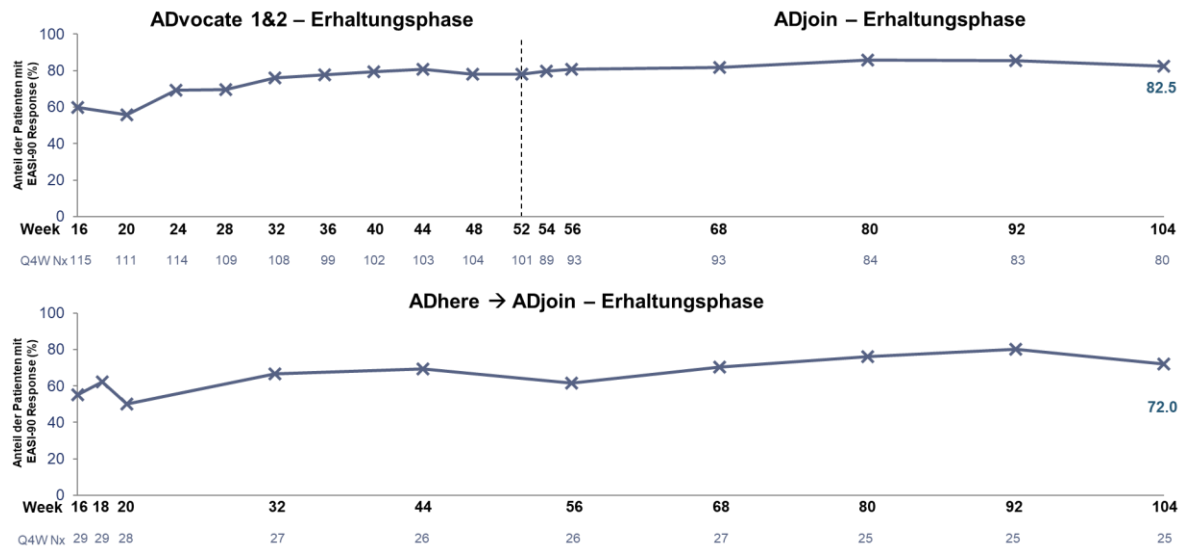


Abbildung 4-3: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studien und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (as observed)

SCORAD

Der *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD-)Index ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der AD. Das Ausmaß von sechs AD-spezifischen Symptomen wird auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwerwiegend) bewertet. SCORAD erfasst außerdem subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) und die betroffene Körperoberfläche. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Beim SCORAD erreicht sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen SCORAD-75 bzw. einen SCORAD-90 zu Woche 16 gegenüber dem Vergleichsarm. Dies entspricht einer Reduzierung des SCORAD um 75 % bzw. 90 %.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 21,63 % und im Vergleichsarm 3,48 % der Patienten einen SCORAD-75. Dadurch ergibt sich eine um 6,01-mal höhere Wahrscheinlichkeit einen SCORAD-75 mit Lebrikizumab zu erreichen [95%-KI: 3,20; 11,28]; $p < 0,01$. Das Ergebnis ist konsistent beim SCORAD-90, den 8,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 0,35 % im Placebo-Arm erreichen (RR von 14,78 [95%-KI: 2,92; 74,88]; $p < 0,01$). Für den SCORAD-75 und SCORAD-90 ergibt sich somit jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 25,52 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 9,09 % der Patienten mit Placebo + TCS einen SCORAD-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,81 [95%-KI: 1,25; 6,32]; $p < 0,01$. Beim SCORAD-90, den 8,28 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 6,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen beträgt das RR 1,37 [95%-KI: 0,46; 4,08]; $p = 0,7804$. Es liegt ein numerischer Vorteil für

Lebrikizumab + TCS bei SCORAD-90 vor. Für den SCORAD-75 ist das Ergebnis zugunsten von Lebrikizumab + TCS statistisch signifikant.

Pruritus-NRS

Mittels höchstem *Pruritus-Numerical Rating Scale* (NRS) Wert der letzten 24 Stunden geben die Patienten selbst die Stärke ihres schwersten Pruritus auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Juckreiz) an, und zwar in Bezug auf die vergangenen 24 Stunden. Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere erreicht ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab eine Pruritus-NRS Verbesserung von mindestens 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline gegenüber dem Vergleichsarm. Dies trifft sowohl bei Patienten zu, die mindestens einen Pruritus-NRS von 4 zu Baseline hatten, als auch bei Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5 zu Baseline.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 40,31 % und im Vergleichsarm 10,61 % der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 4 zu Baseline eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 3,79 [95%-KI: 2,63; 5,46] und somit ein statistisch signifikanter ($p = < 0,01$) und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5 zu Baseline, die eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreicht haben. Dies konnten 42,68 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,02 % im Vergleichsarm erreichen (RR von 3,86 [95%-KI: 2,67; 5,59]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-82).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen an der Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Zu Woche 104 haben 89,7 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, die zu Woche 16 eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht hatten, eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte aufrechterhalten. Das Ansprechen war über diesen Zeitraum stabil.

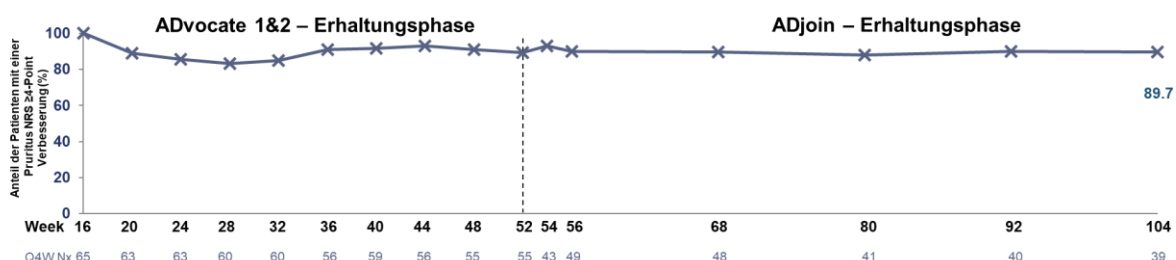


Abbildung 4-4: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (as observed)

POEM

Mittels dem speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entwickelten *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) gibt der Patient selbst die Häufigkeit seiner Symptome in Bezug auf die vergangene Woche an. Der POEM umfasst 7 Fragen zu den Symptomen Pruritus, Hauttrockenheit, Blutungen und Nässen der Haut, Schuppung der Haut, und Schlafstörungen, deren Häufigkeit jeweils auf einer Skala von 0 (an keinem Tag) bis 4 (an jedem Tag) bewertet werden.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 10,64 % und im Vergleichsarm 2,44 % der Patienten einen POEM von 0–2 zu Woche 16. Dadurch ergibt sich eine 3,98-fach höhere Wahrscheinlichkeit für den Lebrikizumab-Arm diesen Endpunkt zu erreichen [95%-KI: 1,83; 8,64]; $p = < 0,01$. Dieser Unterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. Dies ist bei 53,90 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 20,21 % im Vergleichsarm der Fall (RR von 2,66 [95%-KI: 2,09; 3,39]; $p < 0,01$).

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 11,03 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen POEM von 0–2. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,46 [95%-KI: 0,56; 3,81]; $p = 0,6205$. Der Vorteil ist nicht statistisch signifikant. Ein signifikanter Vorteil ergibt sich hingegen beim Anteil der Patienten mit einer POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 52,41 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 36,36 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,44 [95%-KI: 1,01; 2,06]; $p = 0,0374$).

Sleep-Loss-Score

Aufgrund der Symptomatik, und zwar insbesondere des Pruritus, leiden viele Patienten mit AD an Schlafstörungen. Schlafstörungen wurden mit Hilfe des *Sleep-Loss-Scores* erhoben. Die Patienten bewerteten selbst ihre Schlafstörungen in Bezug auf die vergangene Nacht auf einer 5-stufigen Likert-Skala (*Sleep-Loss-Score*) von 0 (keine Schlafstörung) bis 4 (kann überhaupt nicht schlafen).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 32,87 % und im Vergleichsarm 5,32 % der Patienten mit einem *Sleep-Loss-Score* von mindestens 2 zu Baseline eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte zu Woche 16. Dadurch ergibt sich ein signifikantes ($p = < 0,01$) und klinisch relevantes relatives Risiko von 5,79 [95%-KI: 3,10; 10,81] für diesen Endpunkt.

Auch in der Studie ADhere ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Lebrikizumab. So erreichen zu Woche 16 30,68 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 11,76 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,61 [95 % KI: 0,99; 6,90]; $p = 0,0371$.

EQ-5D-VAS

Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-5L) ist ein anerkanntes, patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-5L besteht u. A. aus einer visuellen Analogskala (VAS), die hier betrachtet wird.

Anhand der EQ-5D-VAS berichten die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Die Skala reicht von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 28,19 % und im Vergleichsarm 10,80 % der Patienten eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 2,61 [95%-KI: 1,82; 3,73] und somit ein statistisch signifikanter ($p < 0,01$) und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 26,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 19,70 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,37 [95%-KI: 0,78; 2,38]; $p = 0,3036$. Der Vorteil ist somit statistisch nicht signifikant.

Fazit zur Morbidität

Mit Fokus auf den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie der Studie ADhere eine deutliche Verbesserung der Morbidität bezogen auf die Linderung der Hautsymptome, der Reduzierung des Pruritus und die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Alle Instrumente zeigten für den Vergleich der Lebrikizumab Monotherapie gegenüber Placebo einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab. Lebrikizumab + TCS zeigte gegenüber Placebo + TCS über alle Endpunkte hinweg ebenfalls einen Vorteil, der mit wenigen Ausnahmen statistisch signifikant und klinisch relevant war. Die Ergebnisse der Studie ADjoin zeigen, dass die signifikanten Verbesserungen mit der Lebrikizumab Q4W-Dosierung über einen langen Zeitraum gehalten werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**DLQI / CDLQI**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des DLQI (Patienten ab 17 Jahren) und des CDLQI (Patienten ≤ 16 Jahre) erhoben.

Beim DLQI erreicht in der Meta-Analyse und in ADhere ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab bzw. Lebrikizumab + TCS einen DLQI von 0 oder 1 bzw. eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo bzw. Placebo + TCS.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichten im Behandlungsarm 19,68 % und im Vergleichsarm 5,57 % der Patienten einen DLQI von 0 oder 1. Dadurch ergibt sich ein

relatives Risiko von 3,23 ([95%-KI: 1,95; 5,37]; $p < 0,01$), was einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab entspricht. Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. 66,97 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 29,28 % im Placebo-Arm erreichen diesen Endpunkt (RR von 2,28 [95 % KI: 1,84; 2,83]; $p < 0,01$).

In der ADhere Studie erreichen zu Woche 16 21,38 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen DLQI von 0 oder 1. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,82 ([95%-KI: 1,15; 6,93]; $p = 0,0168$) und bestätigt somit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Lebrikizumab. Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil ergibt sich auch beim Anteil der Patienten mit einer DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 75,96 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 51,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,49 [95 % KI: 1,10; 2,01]; $p < 0,01$).

Die Analyse des CDLQI ergibt jeweils numerische Vorteile zugunsten von Lebrikizumab. Durch die relativ kleine Patientenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nicht für alle Analysen statistisch signifikant.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Bezug auf den medizinischen Nutzen zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie in der Studie ADhere eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten ab 17 Jahren, die den DLQI ausfüllten. Für die jüngeren Patienten von 12 bis 16 Jahren, bei denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CDLQI ermittelt wurde, ließ sich ein numerischer Vorteil ableiten.

Sicherheit

Die Ergebnisse der Studien, die in diesem Dossier dargestellt werden, bestätigen das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil einer Behandlung mit Lebrikizumab oder Lebrikizumab + TCS und dessen gute Verträglichkeit.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, mit mindestens einem SUE, und der Studienabbrecher nach einem UE unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen eine numerische Verringerung des Risikos durch die Behandlung mit Lebrikizumab bei den Herpes- oder Zoster Infektionen in der Meta-Analyse (RR 0,88 [95%-KI 0,80; 0,97]; $p = 0,3367$) und eine numerische Erhöhung bei ADhere (RR 2,45 [95%-KI 0,29; 20,61]; $p = 0,67$). Bei Parasitären Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen gibt es ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse des Clusters Konjunktivitis treten häufiger bei Patienten auf, die die Lebrikizumab-Behandlung erhielten (10,48 % vs. 3,50 % in der ADvocate Meta-Analyse mit einem RR von 1,32 [95%-KI 1,19; 1,48], $p < 0,01$), oder die

Lebrikizumab + TCS-Behandlung erhielten (7,84 % vs. 0 % in der ADhere Studie mit einem RR von 12,30 [95%-KI 0,738; 204,91], $p < 0,01$). Hier liegt ein Unterschied sowohl für die Behandlung mit Lebrikizumab als auch Lebrikizumab + TCS gegenüber den Vergleichsarmen vor. Hervorzuheben ist jedoch, dass keine Fälle von Konjunktivitis als „schwer“ eingestuft wurden.

Die *long-term-extension* Studie ADjoin bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Lebrikizumab. Nur 2 Patienten des Q4W-Arms (1,6 %) brachen die Behandlung aufgrund von UEs zwischen Woche 52 und Woche 104 (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. zwischen Woche 16 und Woche 104 (ADhere) ab. 6 Patienten (4,7 %) des Q4W-Arms hatten in diesem Zeitraum ein schweres und 5 Patienten (3,9 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt war das Sicherheitsprofil konsistent mit den vorhergegangenen ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere Studien.

Fazit zur Sicherheit

Auf Basis der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, sowie der ADhere Studie zeigt sich, dass das Sicherheitsprofil von Lebrikizumab und Lebrikizumab + TCS mit dem von Placebo bzw. Placebo + TCS vergleichbar ist. Mit Ausnahme von Konjunktivitis gab es kein PT, welches signifikant häufiger im Lebrikizumab Behandlungsarm auftrat. Die Ereignisse des PTs Konjunktivitis waren nicht als „schwer“ eingestuft. Auch langfristig bleibt das Sicherheitsprofil in der *long-term-extension* Studie ADjoin gut.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich über alle untersuchten Endpunkte hinweg im vorliegenden Dossier dargestellten Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie ADhere. So zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Morbidität der Patienten gemessen an der Verbesserung der Hautsymptome, des Pruritus, der betroffenen Körperoberfläche, der Schlafstörungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Lebrikizumab zeichnet sich zudem durch ein gutes Sicherheitsprofil über einen langen Zeitraum aus.

Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil bleibt auch über die Erhaltungsphase in ADvocate 1 und ADvocate 2 bis Woche 52 stabil. In der *long-term-extension* Studie ADjoin konnte zudem eine gute Wirksamkeit anhand der Endpunkte IGA 0/1, EASI-75 und EASI-90 bis Woche 104 für die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere nachgewiesen werden.

Gegenüber der zVT Dupilumab liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben. Ein formaler Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lebrikizumab zur Behandlung von mittelschwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Nachfolgend werden die einzelnen Aspekte der Fragestellung erläutert.

Intervention

Die Behandlung mit Lebrikizumab soll gemäß Fachinformation mit 500 mg (zwei 250-mg-Injektionen) jeweils in Woche 0 und Woche 2, gefolgt von 250 mg, die alle zwei Wochen bis Woche 16 subkutan erfolgen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen kann sich der Zustand durch eine fortgesetzte Behandlung alle zwei Wochen bis zu Woche 24 weiter verbessern.

Sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Lebrikizumab 250 mg alle vier Wochen.

Lebrikizumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich beschränkt bleiben. [3].

Vergleichstherapie

Als zVT für Lebrikizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA „Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)“ bestimmt [4].

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden folgende patienten-relevante Endpunkte berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtanzahl aufgetretener Todesfälle (erhoben im Rahmen der unerwünschten Ereignisse)

Morbidität

- Patientenrelevante Endpunkte bei AD (gemessen an mittels validierter Scores und patientenberichteter Fragebögen)

Lebensqualität

- Krankheitsspezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI / CDLQI)

Sicherheit

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE, inkl. Differenzierung nach Schweregrad)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT)

Studientypen

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen.

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.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lebrikizumab

	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Population	1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	1	Population nicht wie unter E1 definiert
Intervention	2	Behandlung mit Lebrikizumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation	2	Intervention nicht wie unter E2 definiert
Komparator	3	Behandlung mit Dupilumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	3	Komparator nicht wie unter E3 definiert
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	4	Studie enthält keinen patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	5	RCT	5	Keine RCT
Behandlungsdauer	6	≥ 24 Wochen	6	Kürzer als unter E6
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar Publikationsformen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Studienberichte, Publikationen zu primären Studiendaten und ausführliche Studienregistereinträge mit Ergebnissen.	7	Kein(e) Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar Publikationsformen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen Hierzu zählen u. a. Übersichtsarbeiten, Kommentare, Beiträge von Konferenzen, Publikationen ohne primäre Studiendaten und Studienregistereinträge ohne Ergebnisse).

AD = atopische Dermatitis; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; TCS = topische Kortikosteroide; TCI = topische Calcineurin-Inhibitoren

Begründung für die Einschlusskriterien

Population

Für die Nutzenbewertung ist die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Lebrikizumab relevant. Studien mit jüngeren Patienten, Patienten mit leichter AD,

Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg oder Patienten, die nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen, werden ausgeschlossen.

Intervention

Die Behandlung mit Lebrikizumab soll gemäß Fachinformation mit 500 mg (zwei 250-mg-Injektionen) jeweils in Woche 0 und Woche 2, gefolgt von 250 mg, die alle zwei Wochen bis Woche 16 subkutan erfolgen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen kann sich der Zustand durch eine fortgesetzte Behandlung alle zwei Wochen bis zu Woche 24 weiter verbessern.

Sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Lebrikizumab 250 mg alle vier Wochen.

Lebrikizumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich beschränkt bleiben [3].

Komparator

Die Einschlusskriterien bezüglich des Komparators ergeben sich aus der vom G-BA festgelegten zVT „Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI“ [4]. Für diese zVT sind Studien mit der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß Fachinformation zu berücksichtigen. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung 600 mg Dupilumab, gefolgt von 300 mg Q2W, jeweils als subkutane Injektion [8, 9].

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 60 kg wird eine Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab gefolgt von 200 mg Q2W empfohlen und bei Jugendlichen ab 60 kg Körpergewicht 600 mg als Anfangsdosis gefolgt von 300 mg Q2W [8, 9].

Endpunkte

Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit Lebrikizumab sind im CONSORT-Statement im Anhang 4-E aufgelistet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2. beschrieben.

Studientyp

Es werden ausschließlich RCT berücksichtigt, da diese eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (Evidenzgrad 1b).

Behandlungsdauer

Gemäß des G-BA sind bei chronischen Erkrankungen eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen vorgesehen, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels mit der zVT vergleichen zu können.

Publikationstyp

Es werden ausschließlich Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Lebrikizumab wurde in den Datenbanken MEDLINE (über die Suchoberfläche Ovid), Embase und in der Cochrane Library am 4. und 5. Oktober 2023 durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, vorgenommen.

Es wurde unter Verwendung verschiedener Synonyme für den Wirkstoff sowie des Handelsnamens unter Einschränkung auf das vorliegende Anwendungsgebiet nach Einträgen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-

Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche in Studienregistern zur Identifikation relevanter Studien für Lebrikizumab wurde in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) am 05.10.2023 durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, vorgenommen. Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage am 05.10.2023 nach Einträgen zu Studien durchsucht, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche für den Wirkstoff Lebrikizumab identifiziert wurden. Dabei wurden die Intervention („Lebrikizumab“) sowie Studiennamen und -nummern (ADhere [NCT04250337; J2T-DM-KGAD], ADvocate 1 [J2T-DM-KGAB; NCT04146363] und ADvocate 2 [J2T-DM-KGAC; NCT04178967]) als Suchbegriffe verwendet.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

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.

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

Die Selektion relevanter Studien wurde nach Entfernung von Dubletten unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt (siehe Tabelle 4-6). Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen extrahiert und dokumentiert (siehe Anhang 4-F). Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (CSR) der eingeschlossenen Studien verwendet. Die Bewertung erfolgte für die folgenden endpunktübergreifende und endpunktspezifischen Aspekte:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat*- (ITT-)Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage zunächst auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf

Endpunktebene die oben genannten Aspekte bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Da die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis von RCT erfolgt, werden auch nur die für diesen Studientyp genannten Verzerrungsaspekte berücksichtigt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E beschrieben. Für die relevanten Studien ADhere, ADvocate 1 und ADvocate 2 wurden die Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus dem jeweiligen Studienbericht bzw. dem Statistischen Analyseplan (SAP) extrahiert.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den für die Beschreibung des Nutzens von Lebrikizumab herangezogenen Studien, ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere wurden u. a. die folgenden demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie Charakteristika hinsichtlich Vor- und Begleittherapien erhoben, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers dargestellt werden

Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie
- Zeit seit Beginn der AD
- Gewicht und *Body Mass Index* (BMI)
- Land

Krankheitsspezifische Charakteristika

- *Investigators Global Assessment-Score* (IGA-Score)

- *Eczema Area and Severity Index (EASI)*
- *SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)*
- Betroffene Körperoberfläche (*Body Surface Area, BSA*)
- *Pruritus-Numerical Rating Scale (Pruritus-NRS)*
- *Sleep-Loss-Score*
- *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*
bzw. *Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*
- Angst-Score und Depressivitäts-Score aus dem *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*
- EQ-5D-5L – *Visual-Analogue-Scale (VAS)*

Vor- und Begleittherapien

- TCS
- TCI
- Systemische Therapien
- Phototherapie
- Photochemotherapie
- Andere Biologika
- Andere nicht-Biologika

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Dossier werden die in Tabelle 4-7 zusammengefassten patientenrelevanten Endpunkte der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 und ADhere dargestellt.

Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt ^a	Darstellung im Dossier
Morbidität	
<i>Ausprägung und Schwere der AD</i>	
IGA-Score	• Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte
EASI	• Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16

Endpunkt ^a	Darstellung im Dossier
	Veränderung zu Woche 16
POEM	- Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16 - Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
SCORAD	- Anteil an Patienten mit SCORAD-75 zu Woche 16 - Anteil an Patienten mit SCORAD-90 zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
BSA	Veränderung zu Woche 16
Pruritus-NRS	- Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 - Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
<i>Sleep-Loss-Score</i>	- Anteil an Patienten mit <i>Sleep-Loss-Score</i> ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
Allgemeiner Gesundheitszustand	
PROMIS (Version für Erwachsene bzw. Version für Patienten bis 17 Jahre)	- Veränderung des Angst-Scores zu Woche 16 - Veränderung des Depressivität-Scores zu Woche 16
EQ-5D-VAS	- Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI	- Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil an Patienten mit DLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
CDLQI	- Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil an Patienten mit CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 - Veränderung zu Woche 16
Sicherheit	

Endpunkt ^a	Darstellung im Dossier
Schwere UE	• Anteil an Patienten mit Ereignis zu Woche 16
SUE	• Anteil an Patienten mit Ereignis zu Woche 16
Therapieabbrüche aufgrund von UE	• Anteil an Patienten mit Ereignis zu Woche 16
UESI	• Anteil an Patienten mit Ereignis zu Woche 16
BSA = Body Surface Area; CDLQI = Children Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment for AD; NRS = Numeric Rating Scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes UE; UESI = UE von besonderem Interesse	
a. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der UE erhoben.	

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente aufgezeigt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Die Mortalität, gemessen an der Gesamtanzahl aufgetretener Todesfälle, bildet das Überleben der Patienten in den Studien ab und ist somit patientenrelevant. Da es sich bei AD jedoch um keine akut tödlich verlaufende Erkrankung handelt, wird die Mortalität nur ergänzend dargestellt. Todesfälle wurden im Rahmen der UE erhoben.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 IGA

Patientenrelevanz und Validität

Mittels *Investigator Global Assessment* (IGA) bewertet der Arzt den Schweregrad der AD des Patienten auf einer 5-stufigen Skala. Die folgende Kategorisierung wurde dabei zugrunde gelegt [10]:

- 0 Punkte: Geringfügige, bleibende Verfärbung; kein Erythem oder Verhärtung; kein Nässen oder Krustenbildung; keine Ödeme.
- 1 Punkt: Schwaches, leichtes, rosafarbenes Erythem mit kaum wahrnehmbarer Verhärtung oder Papulation; kein Nässen oder Krustenbildung; keine Ödeme.
- 2 Punkte: Leicht: Schwaches rosafarbenes Erythem mit Papulation und Ödem, das bei der Palpation wahrnehmbar ist; kein Nässen oder Krustenbildung; minimale Verhärtung.
- 3 Punkte: Mittelschwer: Rosa-rotes Erythem mit deutlicher Ödembildung von Hautpapeln und -plaques; es kann Nässen oder Krustenbildung vorhanden sein; tastbare Verhärtungen.

4 Punkte: Schwer: Ausgeprägtes tiefes oder leuchtend rotes Erythem mit deutlicher Schwellung und deutlich erhöhten Rändern von Papeln und Plaques mit Nässen oder Krustenbildung; deutliche Verhärtung.

Der IGA-Score wird als etabliertes und validiertes Messinstrument von den relevanten Leitlinien zur Bewertung des Schweregrads der AD empfohlen und ist ein co-primärer Endpunkt der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere.

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der IGA zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben. In der Studie ADhere wurde der IGA ebenfalls zum Screening zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben.

Der IGA wurde jeweils vor dem BSA und dem EASI erhoben. Bewerter mussten trainiert und vom Sponsor zertifiziert sein, um den IGA durchführen zu dürfen. Um Variabilität zwischen verschiedenen Bewertern zu vermeiden, sollte jedem Patienten ein Bewerter zugeteilt werden, der den IGA-Score – sofern möglich – bei diesem Patienten erhob.

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der IGA-Score zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben. In der Studie ADhere wurde der IGA-Score ebenfalls zum Screening zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline.

4.2.5.2.2.2 EASI

Patientenrelevanz und Validität

Mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI) werden die betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen des Patienten (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) durch den Arzt bewertet. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 72, wobei ein höherer Wert eine schwerere bzw. stärker ausgeprägte Erkrankung angibt [11]. Der Gesamtscore wird als Summe der vier Einzelscores der Körperregionen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) berechnet. Die Einzelscores setzen sich aus der Ausprägung der klinischen Zeichen (Erythem, Ödem, Exkoration und Lichenifikation) und der betroffenen Körperoberfläche zusammen.

Der EASI wird von der deutschen und europäischen Leitlinie als Messinstrument zur Bewertung der Ausprägung der Ekzeme empfohlen [12, 13]. Die Operationalisierung als EASI-75 (75%ige Reduktion im EASI-Score gegenüber Baseline) und EASI-90 (90%ige Reduktion gegenüber Baseline) wird vom G-BA regelmäßig als valide und patientenrelevant

im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der EASI zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben. In der Studie ADhere wurde der EASI ebenfalls zum Screening zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16
- Veränderung des EASI zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.2.3 EASI-BSA

Patientenrelevanz und Validität

Mit der BSA-Bestimmung kann das Ausmaß der AD ermittelt werden. Dieses wird als prozentualer Anteil an der gesamten Körperoberfläche angegeben. Die Prüfer müssen vom Sponsor geschult und zertifiziert werden, bevor sie die Bestimmung des EASI-BSA durchführen dürfen. Der EASI-BSA wird als Teil des EASI erhoben. Der EASI-BSA alleine wurde bisher nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der EASI-BSA zum Screening, zu Baseline und 2-wöchentlich bis zu Woche 16 als Teil des EASI erhoben. In der Studie ADhere wurde der EASI-BSA ebenfalls zum Screening, zu Baseline und 2-wöchentlich bis zu Woche 16 erhoben.

Der Flächenwert wird für jede der vier Körperregionen erfasst. Der Flächenwert ist abhängig vom Prozentsatz der von Ekzemen betroffenen Haut für jede Körperregion.

Der EASI-BSA wird mit einem Score von 0–6 bewertet, wobei 0 „Keine Ekzeme in dieser Region“ bedeutet und bei einer 6 90 % bis 100 % der Haut dieser Region betroffen sind.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des EASI-BSA-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.2.4 POEM

Patientenrelevanz und Validität

Mittels dem speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entwickelten *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) gibt der Patient selbst die Häufigkeit seiner Symptome in Bezug auf

die vergangene Woche an. Der POEM umfasst 7 Fragen zu den Symptomen Pruritus, Hauttrockenheit, Blutungen und Nässen der Haut, Schuppung der Haut, sowie Schlafstörungen, deren Häufigkeit jeweils auf einer Skala von 0 (an keinem Tag) bis 4 (an jedem Tag) bewertet werden. Der Gesamtscore kann damit Werte von 0 bis 28 annehmen, wobei ein höherer Wert häufigere Symptome angibt [16].

Der POEM wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA als valide und patientenrelevant im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der POEM zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben. In der Studie ADhere wurde der POEM ebenfalls zum Screening zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit 0–2 POEM-Punkten zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit Verbesserung im POEM um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline
- Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.5 SCORAD

Patientenrelevanz und Validität

Der *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD-)Index ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der AD und umfasst 3 Komponenten. Das Ausmaß der AD wird anhand der betroffenen Körperoberfläche angegeben. Das Ausmaß von sechs AD-spezifischen Symptomen wird zudem auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwerwiegend) bewertet. SCORAD erfasst außerdem subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz). Der SCORAD wird durch den Arzt ausgefüllt. Die drei Komponenten betroffene Fläche, Intensität und subjektive Symptome gehen in unterschiedlicher Gewichtung in den Gesamtscore ein.

Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Laut europäischer Leitlinie eignet sich der Score zur Bestimmung der Eignung der Patienten für eine systemische Therapie bei AD (ab einem SCORAD von 50) [12].

Die Operationalisierung mittels SCORAD-75 (75%ige Verbesserung im SCORAD gegenüber Baseline) bzw. SCORAD-90 (90%ige Verbesserung) wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA als valide und patientenrelevant im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der SCORAD zu Baseline und zu Woche 16 erhoben. In der Studie ADhere wurde der SCORAD ebenfalls zu Baseline und zu Woche 16 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit SCORAD-75 zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit SCORAD-90 zu Woche 16
- Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.6 Pruritus-NRS**Patientenrelevanz und Validität**

Chronischer Pruritus ist eines der Leitsymptome der AD und trägt maßgeblich zur hohen Krankheitslast der Patienten bei. Unzureichend kontrollierter Pruritus schränkt die tägliche Aktivität der Patienten ein, stört den Schlaf und beeinträchtigt somit die Lebensqualität [2, 3].

Mittels höchstem *Pruritus-Numerical Rating Scale* (NRS) Wert der letzten 24 Stunden geben die Patienten selbst die Stärke ihres schwersten Pruritus auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Juckreiz) an, und zwar in Bezug auf die vergangenen 24 Stunden.

Die Pruritus-NRS wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA als valide und patientenrelevant im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde die Pruritus-NRS zum Screening, zu Baseline und danach, in Bezug auf die Induktionsphase, bis einschließlich Woche 16 täglich mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben. In der Studie ADhere wurde die Pruritus-NRS ebenfalls zum Screening, zu Baseline und danach bis einschließlich Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um mind. 4 Punkte zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um mind. 4 Punkte zu Woche 16
- Veränderung der Pruritus-NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.7 Sleep-Loss-Score

Patientenrelevanz und Validität

Aufgrund der Symptomatik, und zwar insbesondere des Pruritus, leiden viele Patienten mit AD an Schlafstörungen [12, 13].

Der *Sleep-Loss-Score* wurde noch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der Endpunkt „Schlaflosigkeit“, operationalisiert über das entsprechende Item der SCORAD-VAS wurde jedoch in der Vergangenheit bereits vom G-BA als patientenrelevant im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD eingestuft und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere bewerteten die Patienten selbst ihre Schlafstörungen in Bezug auf die vergangene Nacht auf einer 5-stufigen Likert-Skala (*Sleep-Loss-Score*) von 0 (keine Schlafstörung) bis 4 (kann überhaupt nicht schlafen). Geringere Werte geben somit ein besseres Ergebnis an [17].

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde der *Sleep-Loss-Score* zum Screening, zu Baseline und danach, in Bezug auf die Induktionsphase, täglich bis einschließlich Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben. In der Studie ADhere wurde der *Sleep-Loss-Score* ebenfalls zum Screening, zu Baseline und danach täglich bis einschließlich Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit *Sleep-Loss-Score* ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um mind. 2 Punkte zu Woche 16
- Veränderung des *Sleep-Loss-Scores* zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.8 PROMIS

Patientenrelevanz und Validität

Das *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) ist eine Initiative zur Entwicklung und Validierung von Patientenberichten (PROs) für die klinische Forschung [18].

Der PROMIS-Angst-Score bewertet die Items selbstberichtete Angst (Ängstlichkeit, Panik), ängstliches Elend (Sorge, Furcht), Übererregung (Anspannung, Nervosität, Unruhe), und somatische Symptome im Zusammenhang mit Erregung (Herzrasen, Schwindel).

Der PROMIS-Depressions-Score bewertet die Items selbstberichtete negative Stimmung (Traurigkeit, Schuldgefühle), Selbsteinschätzung (Selbstkritik, Wertlosigkeit), soziale Wahrnehmung (Einsamkeit, zwischenmenschliche Entfremdung) und verminderte positive Einstellung (Verlust von Interesse, Sinn und Zweck).

Der PROMIS-Angst-Score und PROMIS-Depression-Score wurden in der Vergangenheit bisher nur in der von Eltern berichteten Form für Kinder im Alter von 6–11 Jahren im Rahmen der Nutzenbewertung für die Indikation Atopische Dermatitis vorgelegt und vom G-BA noch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [19].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 füllten die Patienten den PROMIS-Angst-Score und den PROMIS-Depressions-Score – bezogen auf die Induktionsphase – bei den Visiten im Studienzentrum zu Baseline und zu Woche 16 aus. In der Studie ADhere wurde der PROMIS-Angst-Score und PROMIS-Depressions-Score ebenfalls zu Baseline und zu Woche 16 erhoben. Patienten ≤ 17 Jahre füllten die pädiatrischen Versionen der Fragebögen aus. Beide Versionen beider Fragebögen beinhalten acht Fragen und ergeben einem Maximalscore von je 40 Punkten (größte messbare Angst / Depression in den vergangenen 7 Tagen).

Darstellung im Dossier

- Veränderung des PROMIS-Angst-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline
- Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.9 EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-5L) ist ein anerkanntes, patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-5L besteht aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS).

Anhand der EQ-5D-VAS berichten die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Die Skala reicht von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand).

Die EQ-5D-VAS wurde in der Vergangenheit vom G-BA als valide und patientenrelevant eingestuft und u. a. auch im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde die EQ-5D-5L-VAS – bezogen auf die Induktionsphase – zu Baseline und zu Woche 16 bezogen auf den jeweils aktuellen Zeitpunkt erhoben. In der Studie ADhere wurde die EQ-5D-VAS ebenfalls zu Baseline und zu Woche 16 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 16
- Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 DLQI und CDLQI

Patientenrelevanz und Validität

Mittels dem validierten, speziell für Patienten mit dermatologischen Erkrankungen entwickelten *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) bzw. der pädiatrischen Version, dem *Children's Dermatology Life Quality* (CDLQI) berichten die Patienten selbst den Einfluss der Erkrankung auf ihre Lebensqualität.

Der DLQI besteht aus 10 Fragen zu verschiedenen Lebensbereichen. Die jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Der Gesamtscore kann demnach Werte von 0 (kein Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität) bis 30 (maximaler Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität) annehmen [20]. Die europäische Leitlinie empfiehlt den DLQI ebenfalls als Messinstrument [12].

Der DLQI und der CDLQI wurden in bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD vom G-BA als patientenrelevant und valide anerkannt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [14, 15].

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurden der DLQI bzw. der CDLQI zum Screening, zu Baseline und danach, bezogen auf die Induktionsphase alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 16 von den Patienten während des Besuchs im Studienzentrum ausgefüllt. In der Studie ADhere wurden der DLQI bzw. der CDLQI ebenfalls zum Screening, zu Baseline und danach alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben. Patienten ≤ 16 Jahre füllten den CDLQI aus, und sollten diese Version im weiteren Studienverlauf verwenden.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI 0–1 zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um mind. 4 Punkte zu Woche 16
- Veränderung des DLQI / CDLQI zu Woche 16 gegenüber Baseline

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Schwere und Häufigkeit von UE sind somit patientenrelevant.

Operationalisierung

In den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere wurden UE gemäß internationalen Standards bei jedem Besuch nach Baseline erfasst und mittels *Medical Dictionary for*

Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1 kodiert. Es wurden alle UE erfasst, die ab dem ersten Tag der Behandlungsphase inklusive der Safety-Follow-up Phase auftraten.

Ein SUE war definiert als jegliches UE, das

- zum Tode führte
- im Ermessen des Prüfarztes lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt des Eintretens zum Tode führen könnte)
- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte
- in anhaltender oder bedeutsamer Behinderung oder Invalidität resultierte
- zu einer kongenitalen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führte
- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis ist (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung führte und das gestützt auf medizinische Beurteilung den Studienteilnehmer gefährdete oder eine Intervention erforderte, um eines der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden).

Darstellung im Dossier

Folgende Anteile an Patienten mit entsprechenden UE werden dargestellt:

- Schwere UE
- SUE
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UESI (Konjunktivitis, Herpes-Infektion oder Zoster, parasitäre Infektion oder Infektion, die mit einem intrazellulären Pathogen zusammenhängt)
- 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

4.2.5.3.1 Eignung der Studien für die Meta-Analyse

Die Zwillingsstudien ADvocate 1 und ADvocate 2 mit Lebrikizumab sind aufgrund des identischen Studiendesigns geeignet, um die Ergebnisse metaanalytisch zusammenzufassen. So waren Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention, Komparator, zulässige Begleittherapie sowie die Operationalisierung der Endpunkte identisch.

Die der eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sowie bezüglich ihrer Vor- und Begleittherapien vergleichbar. ADvocate 1 und ADvocate 2 wurden im ähnlichen Zeitraum in unterschiedlichen Studienzentren in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 werden in 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

4.2.5.3.2 Methodik der Meta-Analyse

Da die Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 Zwillingsstudien sind und somit eine geringe Heterogenität zu erwarten ist, beruht die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten. Zudem liegen für beide Studien patientenindividuelle Daten (IPD) vor, weshalb eine einstufige IPD-Meta-Analyse berechnet wurde. Dazu wurden die Daten beider Studien zu einem Datensatz zusammengefasst und gemeinsam analysiert. In der Meta-Analyse wurden dieselben Effektschätzer für die jeweiligen Endpunkte berechnet, wie in den Einzelstudien. Für die Berechnung wurden weiterhin dieselben Kovariablen und Methoden verwendet, wie in den Einzelstudien. Als zusätzliche Variable wird ein Faktor für die Studie aufgenommen.

Zur Beurteilung der Heterogenität wurde der p-Wert des Cochrans Q-Tests betrachtet. Bei einem p-Wert von unter 0,05 ist von einer bedeutsamen Heterogenität auszugehen. Liegen in den Studien gleichgerichtete und statistisch signifikante Effekte vor, wurde auch im Falle eines p-Wertes unter 0,05 eine meta-analytische Zusammenfassung vorgenommen. Waren heterogene Effekte nicht deutlich gleichgerichtet, werden ausschließlich die Effekte der Einzelstudien dargestellt.

Für alle Analysen wurde SAS-Version 9.4 oder höher und R mit dem Paket „meta“ (Version 4.0.3.) verwendet.

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.

Bei der Auswertung der binären Endpunkte wurden Patienten der Studie ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere, die Rescue-Medikation erhielten, als Non-Responder gewertet. Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, bei der alle Werte wie beobachtet in den Analysen verwendet wurden und somit der Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen ohne Berücksichtigung von Rescue-Medikation und Absetzen der Studienmedikation untersucht. Weiterhin werden fehlende Werte konservativ als Non-Responder imputiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um zu untersuchen, ob die Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren abhängen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. In den Studienprotokollen der Studie ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere sind *a priori* Subgruppenanalysen gelistet, und zwar jeweils für den primären Endpunkt IGA sowie die Endpunkte EASI-75, EASI-90 und Anteil der Patienten mit Verbesserung der Pruritus-NRS ≥ 4 Punkte.

Für die folgenden präspezifizierten Merkmale, bezogen auf die Werte zu Baseline, wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)
- IGA-Score (3 vs. 4)
- Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt)
- Ethnie (asiatisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. weiß vs. andere)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für Lebrikizumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, hat der G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt [4].

In der systematischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die Lebrikizumab direkt mit Dupilumab vergleichen (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Ein adjustierter indirekter Vergleich von Lebrikizumab mit Dupilumab wäre über den Brückenkomparator Placebo bzw. Placebo in Kombination mit TCS möglich.

Die Studien im Studienpool für Lebrikizumab ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere erfüllen allerdings nicht die vom G-BA geforderte Dauer der vergleichenden Behandlungsphase von 24 Wochen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 weisen zwar eine Behandlungsphase von insgesamt 52 Wochen auf, allerdings werden die Patienten zu Woche 16 basierend auf ihrem Ansprechen re-randomisiert, weshalb ab diesem Zeitpunkt kein Vergleich mit dem vollständigen Vergleichsarm möglich ist. Von der detaillierten Prüfung der Machbarkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Dupilumab wurde daher abgesehen.

Als hochwertige und beste verfügbare Evidenz werden die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere bis Woche 16 im vorliegenden Dossier zur Ableitung des medizinischen Nutzens von Lebrikizumab dargestellt (siehe Abschnitt 4.3).

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 4-8: 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
ADvocate 1 NCT04146363	ja	ja	abgeschlossen	<u>52-wöchige randomisierte Behandlungsphase</u> 16-wöchige Induktionsphase 36-wöchige Erhaltungshase 12-wöchige Nachbeobachtung (für Patienten, die nicht an der LTE-Studie teilnahmen) 1. Datenschnitt: 19.07.2021 2. Datenschnitt: 29.04.2022	<u>Induktionsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W - Placebo <u>Erhaltungsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W - Lebrikizumab 250 mg Q4W - Placebo - Escape-Arm
ADvocate 2 NCT04178967	ja	ja	abgeschlossen	<u>52-wöchige randomisierte Behandlungsphase</u> 16-wöchige Induktionsphase 36-wöchige Erhaltungshase 12-wöchige Nachbeobachtung (für Patienten, die nicht an der LTE-Studie teilnehmen) 1. Datenschnitt: 06.08.2021	<u>Induktionsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W - Placebo <u>Erhaltungsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W - Lebrikizumab 250 mg Q4W - Placebo - Escape-Arm

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				2. Datenschnitt: 03.05.2022	
ADhere NCT04250337	ja	ja	abgeschlossen	16-wöchige randomisierte Behandlungsphase 12-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 13.09.2021	- Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS - Placebo + TCS
drm06-ad01 NCT03443024	ja	ja	abgeschlossen	16-wöchige randomisierte Behandlungsphase 16-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 23.05.2019	- Lebrikizumab in unterschiedlichen Dosierungen (3 Behandlungsgruppen) - Placebo
drm06-ad18 NCT04626297	ja	ja	abgeschlossen	16-wöchige randomisierte Behandlungsphase 12-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 16.12.2022	- Lebrikizumab 250 mg Q2W - Placebo Q2W
gs29250 / TREBLE / NCT02340234	ja	nein	abgeschlossen	12-wöchige randomisierte Behandlungsphase 8-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 18.04.2016	- Einmalige Dosis Lebrikizumab 250 mg + TCS - Einmalige Dosis Lebrikizumab 125 mg Dosis + TCS - Lebrikizumab 125 mg Q4W (3 Dosen) + TCS - Placebo (3 Dosen) + TCS
j2t-ap-kgbq / ADvantage NCT05149313	ja	ja	laufend	52-wöchige randomisierte Behandlungsphase (16 Wochen Induktionsphase, 36 Wochen Erhaltungsphase) 18-wöchige Nachbeobachtung	<u>Induktionsphase</u> <i>Dupilumab-naiv:</i> - Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS - Placebo + TCS <i>Dupilumab-vorbehandelt</i>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Datenschnitt: 18.04.2023	- Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS - Placebo + TCS <u>Erhaltungsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W +/- TCS
j2t-je-kgal / ADhere-J NCT04760314	ja	ja	abgeschlossen	68-wöchige randomisierte Behandlungsphase (16 Wochen Induktionsphase, 52 Wochen Erhaltungsphase) 10-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 01.09.2022	<u>Induktionsphase</u> 250 mg Lebrikizumab Q2W + TCS - Lebrikizumab Q4W + TCS - Placebo + TCS <u>Erhaltungsphase</u> - Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS - Lebrikizumab 250 mg Q4W + TCS - Placebo + TCS - Escape-Arm (Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS)
LTE: Long-Term-Extension; Q2W: zweiwöchentliche Verabreichung; Q4W: vierwöchentliche Verabreichung im Wechsel mit Placebo; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Stand der Information: 05.10.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
drm06-ad01 NCT03443024	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt. Somit ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich
drm06-ad18 NCT04626297	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt. Somit ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich
gs29250 / TREBLE NCT02340234	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt. Somit ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich
j2t-ap-kgbq / ADvantage NCT05149313	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt. Somit ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich
j2t-je-kgal / ADhere-J NCT04760314	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt. Somit ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

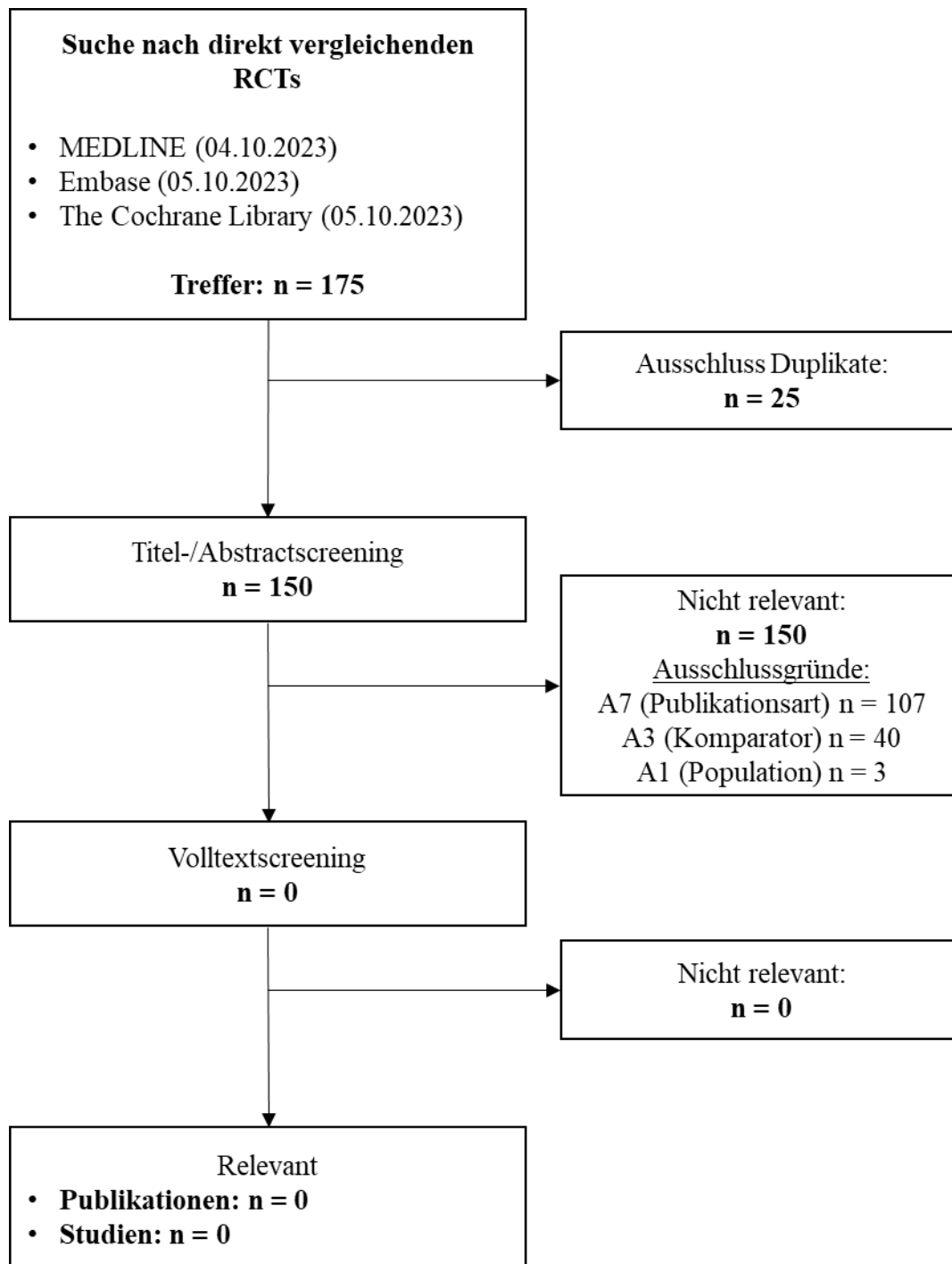


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers werden eingeschlossen und in der folgenden Tabelle aufgeführt, auch wenn diese die Vorgaben gemäß der Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ADvocate 1	Clinicaltrials.gov [21] EU-CTR [22] ICTRP [23]	ja	ja	abgeschlossen
ADvocate 2	Clinicaltrials.gov [24] EU-CTR [22] ICTRP [25]	ja	ja	abgeschlossen
ADhere	Clinicaltrials.gov [26] EU-CTR [27] ICTRP [28]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.10.2023

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Stand der Information: 05.10.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^{b, e} (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
ADvocate 1	ja	ja	nein	ja [10]	ja [21]	ja [29]
ADvocate 2	ja	ja	nein	ja [30]	ja [24]	ja [29]
ADhere	ja	ja	nein	ja [31]	ja [26]	ja [32]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Die Studien wurden von Dermira, Inc., durchgeführt. Almirall hat eine Lizenzvereinbarung zur Entwicklung und gemeinsamen Entwicklung und Vermarktung von Lebrikizumab in Europa mit Dermira, Inc. abgeschlossen. Mit der Übernahme von Dermira durch die Eli Lilly and Company ist diese Vereinbarung auf Eli Lilly and Company unter Wahrung der Rechte von Almirall übergegangen.						

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 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADvocate 1	RCT, doppelblind, parallel, multi- zentrisch	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittel- schwerer bis schwerer AD	<u>Induktionsphase</u> Lebrikizumab Q2W (n = 283) Placebo (n = 141) <u>Erhaltungsphase</u> Lebrikizumab Q2W (n = 72) Lebrikizumab Q4W (n = 73) Placebo (n = 36) Escape-Arm (n = 202)	3-wöchiges Screening <u>52-wöchige randomisierte Behandlungsphase:</u> 16-wöchige Induktionsphase 36-wöchige Erhaltungsphase 12-wöchige Nach- beobachtung (für Patienten, die nicht an der LTE-Studie teil- nahmen) 1. Datenschnitt: 19.07.2021 2. Datenschnitt: 29.04.2022	<u>89 Zentren in:</u> Australien, Kanada, Estland, Frankreich, Lettland, Litauen, Polen, Südkorea, Spanien, USA <u>Studienzeitraum</u> 09/2019 – 05/2022	<u>Co-primäre Endpunkte</u> - Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 - Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> EASI-75 / EASI-90; POEM, SCORAD, EASI- BSA, Pruritus-NRS, Sleep-Loss-Score, PROMIS, EQ-5D- 5L VAS, DLQI/CDLQI, UE
ADvocate 2	RCT, doppelblind, parallel, multi- zentrisch	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittel- schwerer bis schwerer AD	<u>Induktionsphase</u> Lebrikizumab Q2W (n= 295) Placebo (n= 150) <u>Erhaltungsphase</u>	3-wöchiges Screening <u>52-wöchige randomisierte Behandlungsphase:</u> 16-wöchige Induktionsphase	<u>82 Zentren in</u> Bulgarien, Kanada, Deutschland, Mexiko, Singapur, Taiwan, Ukraine, USA	<u>Co-primäre Endpunkte</u> Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Lebrikizumab Q2W (n = 61) Lebrikizumab Q4W (n = 63) Placebo (n = 32) Escape-Arm (n = 233)	36-wöchige Erhaltungshase 12-wöchige Nachbeobachtung (für Patienten, die nicht an der LTE-Studie teilnehmen) 1. Datenschnitt: 06.08.2021 2. Datenschnitt: 03.05.2022	<u>Studienzeitraum</u> 10/2019 – 04/2022	2 Punkte zu Woche 16 Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> EASI-75 / EASI-90, POEM, SCORAD, EASI-BSA, Pruritus-NRS, Sleep-Loss-Score, PROMIS, EQ-5D-5L VAS, DLQI/CDLQI, UE
ADhere	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittel-schwerer bis schwerer AD	Lebrikizumab + TCS (n= 153) Placebo + TCS (n = 75)	Bis zu 30-tägiges Screening 16-wöchige randomisierte Behandlungsphase 12-wöchige Nachbeobachtung Datenschnitt: 16.12.2021	<u>54 Zentren in:</u> Kanada, Deutschland, Polen, USA <u>Studienzeitraum</u> 02/2020 – 09/2021	<u>Co-primäre Endpunkte</u> - Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 - Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> EASI-75 / EASI-90, POEM, SCORAD, EASI- BSA, Pruritus-NRS, Sleep-Loss-Score, PROMIS, EQ-5D- 5L VAS, DLQI/CDLQI, UE
AD: Atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; CDLQI: <i>Children Dermatology Life Quality Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i> ; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i> ; LTE: <i>Long-Term-Extension</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> ; Q2W: zweiwöchentliche Verabreichung; Q4W: vierwöchentliche Verabreichung im Wechsel mit Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UE: Unerwünschtes Ereignis						

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Komparator	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ADvocate 1, ADvocate 2	<u>16-wöchige Induktionsphase</u> - Lebrikizumab-Q2W-Arm: 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab subkutan zu Baseline und Woche 2 als Anfangsdosis, gefolgt von 250 mg Lebrikizumab subkutan Q2W ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 <u>36-wöchige Erhaltungsphase</u> - Lebrikizumab-Q2W-Arm: 250 mg Lebrikizumab s.c.^a Q2W ab Woche 16 bis einschließlich Woche 50 - Lebrikizumab-Q4W-Arm^a: 250 mg Lebrikizumab subkutan Q4W im Wechsel mit Placebo Q4W ab Woche 16 bis einschließlich Woche 50 - Escape-Arm^{b, c}: 250 mg Lebrikizumab subkutan Q2W ab Woche 16 bis einschließlich Woche 50	<u>16-wöchige Induktionsphase</u> - Placebo-Arm: 4 ml Placebo subkutan zu Baseline und Woche 2, gefolgt von 2 ml Placebo s.c. Q2W ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 <u>36-wöchige Erhaltungsphase</u> - Placebo-Arm^d: 2 ml Placebo subkutan Q2W ab Woche 16 bis einschließlich Woche 50	<u>Rescue-Medikation</u> Die Verwendung von topischen oder systemischen Therapien zur Behandlung der AD war von Baseline bis Woche 16 nicht erlaubt, um eine aussagekräftige Untersuchung des Therapieeffektes zu ermöglichen. Patienten, die unter unerträglichen AD-Symptomen leiden und eine Behandlung benötigen, sollten als Rescue-Medikation vorzugsweise topische Behandlungen (z. B. mittelstark wirksame TCS) erhalten, bevor eine systemische Behandlung der AD-Symptome erfolgt. Die zeitweilige Verwendung von topischen Medikamenten zur Behandlung von AD war während der Erhaltungsphase erlaubt. Patienten, die während des Erhaltungszeitraums eine kurzfristige systemische Behandlung benötigen, wurden von Fall zu Fall beurteilt und mussten vor Beginn der Behandlung mit dem klinischen Monitor besprochen werden.
ADhere	<u>Lebrikizumab Q2W + TCS</u> 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab subkutan zu Baseline und Woche 2 als Anfangsdosis, gefolgt von 250 mg Lebrikizumab subkutan Q2W ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14.	<u>Placebo + TCS</u> 4 ml Placebo subkutan zu Baseline und Woche 2, gefolgt von 2 ml Placebo subkutan Q2W ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14	TCS wurden in beiden Studienarmen zu Baseline initiiert und bei Bedarf in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens fortgeführt, ausgeschlossen oder gestoppt werden. <u>Rescue-Medikation</u> Falls medizinisch notwendig, konnten stark wirksame TCS oder systemische Behandlungen eingesetzt werden. Die Studienmedikation musste bei Patienten, die eine systemische Rescue-

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

Studie	Intervention	Komparator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Medikation erhielten, abgesetzt werden. Die Patienten sollten weiterhin an allen Visiten teilnehmen und gemäß dem Studienplan auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht werden.
AD: Atopische Dermatitis; Q2W: zweiwöchentliche Verabreichung; Q4W: vierwöchentliche Verabreichung im Wechsel mit Placebo; s.c.: subcutaneous; TCS: Topische Glukokortikosteroide a. Patienten, die während der Induktionsphase Placebo erhielten und zu Woche 16 in einen der Lebrikizumab-Arme re-randomisiert wurden, erhielten eine Anfangsdosis von 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab zu Woche 16 (Lebrikizumab-Q4W-Arm) oder zu Woche 16 und 18 (Lebrikizumab-Q2W-Arm). b. Dem Escape-Arm wurden Patienten zugeordnet, die zu Woche 16 keine Responder waren (d. h. weder einen IGA-Score 0 oder 1 noch EASI-75 zu Woche 16 erreichten) oder zwischen Baseline und Woche 16 topische oder systemische Rescue-Medikation erhalten hatten. c. Patienten, die nach der Re-Randomisierung zu Woche 24, 32, 40 oder 48 nicht mehr ansprachen (d. h. keinen EASI-50 mehr erreichten). Patienten, die zu Woche 16 in den Escape-Arm wechselten, erhielten zu Woche 16 und 18 jeweils 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab (Patienten aus dem Placebo-Arm) bzw. 250 mg Lebrikizumab und eine entsprechende Placebo-Injektion (Patienten aus dem Lebrikizumab-Arm). d. Patienten erhielten zu Woche 16 und 18 entsprechende Placebo-Injektionen, so dass alle re-randomisierten Patienten während der Erhaltungsphase dieselbe Anzahl an Injektionen erhielten.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Demographische Charakteristika						
Alter in Jahren, MW (SD)	36,1 (17,8)	34,2 (16,4)	36,6 (16,8)	35,3 (17,2)	37,5 (19,9)	36,7 (17,9)
Altersgruppen						
12 bis < 18 Jahre und ≥ 40 kg, n (%)	37 (13,1)	18 (12,8)	30 (10,7)	17 (11,6)	32 (22,1)	14 (21,2)
≥ 18 Jahre, n (%)	246 (86,9)	123 (87,2)	251 (89,3)	129 (88,4)	113 (77,9)	52 (78,8)
Mittelwert (SD)	36,1 (17,8)	34,2 (16,4)	36,6 (16,8)	35,3 (17,2)	37,5 (19,9)	36,7 (17,9)
Median	31,0	30,0	32,0	30,0	33,0	32,0
Q1; Q3	22,0; 51,0	21,0; 47,0	23,0; 49,0	21,0; 47,0	19,0; 56,0	20,0; 54,0
Min; Max	12; 93	12; 82	12; 77	14; 85	12; 82	13; 72
Gewicht						
Mittelwert (SD)	77,0 (19,7)	79,0 (22,7)	76,7 (20,5)	76,0 (21,1)	74,6 (23,3)	79,8 (24,4)
Median	74,6	77,6	74,3	70,4	71,0	75,6
Q1; Q3	62,0; 90,0	62,3; 90,0	61,7; 87,2)	61,7; 86,4	58,3; 85,0	62,1; 96,5
Min; Max	39,9; 158,0	41,0; 178,7	40,3; 192,1	44,0; 193,3	41,0; 191,0	40,5; 144,8
Gewichtsklasse, n (%)						
< 60 kg	60 (21,3)	31 (22,0)	57 (20,3)	32 (22,1)	44 (30,3)	15 (22,7)
≥ 60 kg bis < 100 kg	188 (66,7)	93 (66,0)	188 (66,9)	100 (69,0)	81 (55,9)	37 (56,1)
≥ 100 kg	34 (12,1)	17 (12,1)	36 (12,8)	13 (9,0)	20 (13,8)	14 (21,2)

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Körpergröße						
Mittelwert (SD)	169,7 (10,6)	168,1 (9,0)	169,3 (9,3)	169,5 (11,4)	167,2 (10,7)	168,4 (9,4)
Median	169,0	168,7	169,0	167,6	167,6	167,0
Q1; Q3	162,6; 177,8	162,6; 173,0	162,6; 175,3	162,0; 179,0	159,0; 175,2	161,0; 177,0
Min; Max	129,5; 197,0	141,0; 195,6	145,1; 194,0	146,1; 204,0	124,0; 189,0	145,0; 189,0
BMI						
Mittelwert (SD)	26,6 (5,8)	27,8 (7,2)	26,7 (6,6)	26,3 (6,3)	26,5 (7,2)	27,9 (7,5)
Median	25,9	26,5	25,6	24,8	25,4	25,8
Q1; Q3	22,5; 30,0	22,7; 30,9	21,9; 29,7	22,0; 29,1	21,2; 29,7	22,2; 32,8
Min; Max	15,2; 47,5	17,0; 63,6	16,4; 64,0	17,7; 61,2	17,1; 64,0	15,6; 45,9
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	141 (49,8)	73 (51,8)	136 (48,4)	75 (51,4)	70 (48,3)	33 (50,0)
Männlich	142 (50,2)	68 (48,2)	145 (51,6)	71 (48,6)	75 (51,7)	33 (50,0)
Ethnie, n (%)						
Weiß	196 (69,3)	93 (66,0)	168 (59,8)	85 (58,2)	90 (62,1)	40 (60,6)
Asiatisch	39 (13,8)	31 (22,0)	78 (27,8)	44 (30,1)	18 (12,4)	13 (19,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	33 (11,7)	16 (11,3)	25 (8,9)	10 (6,8)	19 (13,1)	9 (13,6)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	7 (2,5)	0	3 (1,1)	2 (1,4)	5 (3,4)	2 (3,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insel	2 (0,7)	0	2 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,1)	0
Mehrere zutreffend	4 (1,4)	1 (0,7)	4 (1,4)	3 (2,1)	8 (5,5)	1 (1,5)

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Andere	1 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (1,5)
Nicht berichtet	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Region, n (%)						
USA	128 (45,2)	62 (44,0)	107 (38,1)	60 (41,1)	103 (71,0)	48 (72,7)
Europa	92 (32,5)	46 (32,6)	76 (27,0)	38 (26,0)	28 (19,3)	10 (15,2)
Rest der Welt	63 (22,3)	33 (23,4)	98 (34,9)	48 (32,9)	14 (9,7)	8 (12,1)
Land, n (%)						
Australien	26 (9,2)	13 (9,2)	0	0	0	0
Kanada	16 (5,7)	7 (5,0)	42 (14,9)	16 (11,)	14 (9,7)	8 (12,1)
Estland	4 (1,4)	4 (2,8)	0	0	0	0
Frankreich	7 (2,5)	0	0	0	0	0
Lettland	5 (1,8)	6 (4,3)	0	0	0	0
Litauen	11 (3,9)	7 (5,0)	0	0	0	0
Polen	56 (19,8)	25 (17,7)	0	0	19 (13,1)	8 (12,1)
Spanien	9 (3,2)	4 (2,8)	0	0	0	0
Südkorea	21 (7,4)	13 (9,2)	0	0	0	0
USA	128 (45,2)	62 (44,0)	107 (38,1)	60 (41,1)	103 (71,0)	48 (72,7)
Bulgarien	0	0	15 (5,3)	7 (4,8)	0	0
Deutschland	0	0	53 (18,9)	28 (19,2)	9 (6,2)	2 (3,0)
Mexiko	0	0	6 (2,1)	3 (2,1)	0	0

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Singapur	0	0	11 (3,9)	8 (5,5)	0	0
Taiwan (Republik China)	0	0	39 (13,9)	21 (14,4)	0	0
Ukraine	0	0	8 (2,8)	3 (2,1)	0	0
<u>Krankheitsspezifische Charakteristika</u>						
Dauer der AD in Jahren						
Mittelwert (SD)	22,0 (14,9)	23,8 (15,4)	20,8 (15,2)	20,1 (14,1)	21,0 (17,4)	21,2 (13,9)
Median	20,0	21,0	19,0	18,0	17,4	19,8
Q1; Q3	12,0; 30,0	14,0; 32,0	8,0; 28,0	10,0; 26,0	8,5; 27,1	10,0; 29,5
Min; Max	1; 73	1; 81	1; 68	1; 76	0,3; 72,2	1,0; 56,3
Alter zum Beginn der AD						
Mittelwert (SD)	14,4 (20,3)	10,8 (16,8)	16,2 (19,4)	15,6 (20,1)	16,7 (21,3)	15,9 (19,9)
Median	5,0	4,0	7,0	8,0	5,0	7,5
Q1; Q3	0,0; 21,0	1,0; 12,0	2,0; 24,0	1,0; 21,0	1,0; 28,0	2,0; 29,0
Min; Max	0; 89	0; 71	0; 68	0; 82	0; 75	0; 66
IGA-Score, n (%)						
IGA 3	170 (60,1)	83 (58,9)	175 (62,3)	95 (65,1)	98 (67,6)	48 (72,7)
IGA 4	113 (39,9)	58 (41,1)	106 (37,7)	51 (34,9)	47 (32,4)	18 (27,3)
EASI						
Mittelwert (SD)	28,8 (11,3)	31,0 (12,9)	29,7 (12,0)	29,6 (10,8)	27,7 (11,1)	26,4 (10,6)
Median	25,7	26,7	26,1	27,6	25,1	23,7

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Q1; Q3	19,9; 34,3	21,1; 38,2	20,8; 35,4	21,1; 35,7	19,6; 32,4	18,2; 32,4
Min; Max	16,0; 72,0	16,3; 67,2	16,0; 69,6	16,0; 65,3	16,2; 72,0	16,0; 66,0
SCORAD						
Mittelwert (SD)	65,6 (11,7)	67,1 (12,3)	66,5 (12,0)	66,2 (10,0)	64,8 (11,8)	63,4 (11,1)
Median	65,0	65,7	65,8	65,4	63,4	63,9
Q1; Q3	57,5; 73,0	58,3; 75,5	57,6; 74,8	60,0; 73,7	56,4; 72,8	54,1; 71,0
Min; Max	37,6; 98,0	35,8; 95,7	36,7; 97,5	42,4; 92,3	34,0; 99,0	45,4; 95,3
% BSA						
Mittelwert (SD)	45,3 (22,5)	47,8 (23,9)	46,1 (22,6)	46,0 (21,1)	40,4 (21,9)	38,2 (20,8)
Median	42,0	43,0	41,0	42,5	35,0	33,0
Q1; Q3	28,0; 60,0	28,0; 65,0	28,0; 61,0	30,0; 63,0	24,0; 51,0	23,0; 52,0
Min; Max	10; 168	11; 125	11; 98	12; 91	11,0; 100,0	10,0; 96,0
Pruritus-NRS						
Mittelwert (SD)	7,2 (1,9)	7,3 (1,7)	7,1 (1,9)	7,2 (1,9)	7,3 (1,8)	6,8 (2,0)
Median	7,5	7,2	7,3	7,6	7,5	7,0
Q1; Q3	6,1; 8,6	6,3; 8,5	5,8; 8,7	6,1; 8,4	6,2; 8,6	5,6; 8,0
Min; Max	0,0; 10,0	1,8; 10,0	0,0; 10,0	1,4; 10,0	2,2; 10,	0,8; 10,0
≥ 4 n/N (%)	263/277 (94,9)	130/136 (95,6)	253/269 (94,1)	134/143 (93,7)	130/139 (93,5)	57/63 (90,5)
≥ 5 n/N (%)	244/277 (88,1)	123/136 (90,4)	234/269 (87,0)	122/143 (85,3)	124/139 (89,2)	53/63 (84,1)

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Sleep-Loss-Score						
Mittelwert (SD)	2,3 (1,0)	2,3 (1,0)	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	2,1 (0,9)	1,9 (0,9)
Median	2,4	2,4	2,2	2,4	2,1	2,0
Q1; Q3	1,7; 3,0	1,7; 3,0	1,4; 3,0	1,6; 2,9	1,6; 2,8	1,4; 2,6
Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 3,6
≥ 2 n/N (%)	195/276 (70,7)	91/136 (66,9)	161/268 (60,1)	97/143 (67,8)	88/139 (63,3)	34/63 (54,0)
DLQI						
n	239	121	218	118	109	51
Mittelwert (SD)	15,3 (7,4)	15,7 (7,2)	15,4 (7,6)	15,9 (7,7)	14,9 (7,2)	13,5 (7,5)
Median	15,0	15,0	15,0	15,0	14,0	12,0
Q1; Q3	9,0; 20,0	11,0; 21,0	10,0; 21,0	10,0; 22,0	9,0; 20,0	7,0; 20,0
Min; Max	1; 30	0; 30	0; 30	1; 30	2; 30	1; 28
CDLQI						
n	29	13	23	11	25	12
Mittelwert (SD)	12,3 (6,7)	15,7 (7,0)	12,8 (6,5)	12,7 (5,9)	11,8 (7,2)	10,7 (6,4)
Median	13,0	15,0	12,0	12,0	11,0	9,0
Q1; Q3	7,0; 17,0	11,0; 20,0	8,0; 17,0	8,0; 18,0	6,0; 18,0	5,5; 17,5
Min; Max	0; 26	7; 30	5; 28	4; 22	1,0; 24,0	2,0; 19,0
POEM						
n	275	133	266	141	135	64

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
Mittelwert (SD)	20,9 (5,9)	20,5 (6,3)	20,4 (5,6)	21,4 (5,6)	19,5 (6,4)	19,5 (6,2)
Median	22,0	22,0	21,0	23,0	21,0	21,0
Q1; Q3	17,0; 26,0	17,0; 25,0	17,0; 25,0	19,0; 26,0	16,0; 24,0	16,0; 24,5
Min; Max	0; 28	0; 28	0; 28	4; 28	0; 28	2; 28
PROMIS-Angst-Score						
<u>Jugendliche</u> (12 bis < 18 Jahre und ≥ 40 kg)						
n	37	18	30	17	31	13
Mittelwert (SD)	52,0 (9,4)	53,6 (12,7)	49,9 (11,5)	52,2 (13,4)	48,1 (11,9)	49,6 (12,5)
Median	52,9	54,6	50,2	53,9	46,1	48,4
Q1; Q3	44,9; 58,6	41,8; 63,7	41,2; 56,9	38,5; 60,9	38,1; 57,7	43,5; 57,4
Min; Max	33,5; 69,7	33,5; 72,5	33,5; 81,4	33,5; 72,3	34, 78	34, 74
<u>Erwachsene (≥ 18 Jahre)</u>						
n	244	122	246	128	101	44
Mittelwert (SD)	52,9 (10,1)	54,3 (9,3)	54,4 (8,9)	55,0 (10,4)	52,4 (9,4)	50,8 (8,1)
Median	53,5	53,1	54,1	53,7	52,3	50,2
Q1; Q3	46,1; 59,7	48,2; 59,9	49,1; 60,2	49,7; 62,1	45,9; 58,2	46,0; 56,5
Min; Max	37,1; 82,8	37,1; 78,0	37,1; 77,8	37,1; 82,8	37; 80	37; 71
PROMIS-Depressions-Score						
<u>Jugendliche</u> (12 bis < 18 Jahre und ≥ 40 kg)						

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
n	37	18	30	17	31	13
Mittelwert (SD)	52,5 (9,8)	55,8 (13,8)	49,6 (11,2)	52,9 (11,7)	48,2 (9,8)	50,5 (15,1)
Median	51,5	57,6	50,5	51,4	45,1	45,9
Q1; Q3	44,6; 60,7	43,5; 65,0	43,5; 54,5	46,5; 58,4	41,3; 56,1	35,2; 63,7
Min; Max	35,2; 72,6	35,2; 76,7	35,2; 79,2	35,2; 76,9	35; 69	35; 73
<u>Erwachsene (≥ 18 Jahre)</u>						
n	244	122	246	127	101	44
Mittelwert (SD)	49,8 (10,0)	50,0 (9,2)	51,3 (9,2)	51,2 (10,4)	48,9 (8,9)	47,0 (8,6)
Median	49,8	49,7	50,8	50,9	47,8	48,3
Q1; Q3	38,2; 57,1	44,5; 57,0	45,5; 57,8	38,2; 59,8	38,2; 55,3	38,2; 52,5
Min; Max	38,2; 81,1	38,2; 71,6	38,2; 81,1	38,2; 81,1	38; 76	38; 71
EQ-5D VAS						
n	282	141	277	145	143	65
Mittelwert (SD)	68,2 (22,0)	67,0 (22,2)	66,7 (20,7)	68,6 (21,6)	72,7 (18,9)	72,8 (22,3)
Median	72,0	71,0	70,0	75,0	75,0	80,0
Q1; Q3	55,0; 84,0	56,0; 82,0	53,0; 82,0	54,0; 85	62,0; 88,0	70,0; 90,0
Min; Max	0; 100	0; 100	2; 100	8; 98	3; 100	0; 100
<u>Vorthherapie zur Behandlung der AD</u>						
Keine	4 (1,4)	3 (2,1)	2 (0,7)	2 (1,4)	0	0
TCS	275 (97,2)	136 (96,5)	278 (98,9)	144 (98,6)	145 (100)	66 (100)

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

Studie	ADvocate 1 ^a		ADvocate 2 ^a		ADhere	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
TCI	119 (42,0)	65 (46,1)	99 (35,2)	55 (37,7)	48 (33,1)	23 (34,8)
Systemische Therapien	130 (45,9)	79 (56,0)	136 (48,4)	62 (42,5)	66 (45,5)	34 (51,5)
Systemische Kortikosteroide	106 (37,5)	70 (49,6)	112 (39,9)	49 (33,6)	41 (28,3)	22 (33,3)
Dupilumab	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b	20 (13,8)	9 (13,6)
Tralokinumab	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b	1 (0,7)	1 (1,5)
Cyclosporin	39 (13,8)	25 (17,7)	26 (9,3)	19 (13,0)	18 (12,4)	4 (6,1)
Mycophenolat-Mofetil	4 (1,4)	3 (2,1)	0	0	4 (2,8)	0
IFN-Gamma	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Januskinase-Inhibitoren	16 (5,7)	9 (6,4)	19 (6,8)	8 (5,5)	5 (3,4)	4 (6,1)
Azathioprin	6 (2,1)	6 (4,3)	13 (4,6)	12 (8,2)	0	0
Methotrexat	12 (4,2)	9 (6,4)	31 (11,0)	18 (12,3)	13 (9,0)	6 (9,1)
Phototherapie	35 (12,4)	32 (22,7)	66 (23,5)	35 (24,0)	24 (16,6)	14 (21,2)
Photochemotherapie	9 (3,2)	3 (2,1)	6 (2,1)	1 (0,7)	3 (2,1)	2 (3,0)
Andere Biologika	10 (3,5)	6 (4,3)	10 (3,6)	6 (4,1)	16 (11,0)	5 (7,6)
Andere nicht-Biologika / Therapien	35 (12,4)	22 (15,6)	17 (6,0)	9 (6,2)	16 (11,0)	5 (7,6)
IFN-Gamma: Interferon-Gamma; N: Anzahl Patienten in der Studie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; BMI: <i>Body Mass Index</i>; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i> a. Dargestellt sind die Baselinecharakteristika der Induktionsphase, da primär die Ergebnisse der Induktionsphase im Dossier dargestellt werden. Die Baselinecharakteristika der Erhaltungsphase sind dem jeweiligen CSR zu entnehmen [10, 30] b. Eine Vorthherapie mit Tralokinumab oder Dupilumab war bei den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 nicht erlaubt						

Tabelle 4-16: Topische Begleittherapien in der Studie ADhere

Studie ADhere	Lebrikizumab + TCS (N = 145)	Placebo + TCS (N = 66)
<u>Patienten, die topische Begleittherapie verwendeten, n (%)</u>¹	140 (96,6)	64 (97,0)
Schwach oder mittelstark wirksame TCS, n (%)	140 (96,6)	64 (97,0)
Triamcinolon	130 (89,7)	61 (92,4)
Hydrocortison	99 (68,3)	46 (69,7)
Desonid	1 (0,7)	0
TCI, n (%)	5 (3,4)	3 (4,5)
Tacrolimus	3 (2,1)	3 (4,5)
Pimecrolimus	3 (2,1)	0
Crisaborol	0	0
<u>Patienten mit ≥ 1 Begleittherapie, n (%)</u>²	144 (99,3)	66 (100)
TCS, n (%)	140 (96,6)	62 (93,9)
Triamcinolon-Acetonid-Creme 0,1 %	124 (85,5)	53 (80,3)
Hydrocortison-Creme 1 %	103 (71,0)	47 (71,2)
Andere TCS	31 (21,4)	13 (19,7)
TCI, n (%)	67 (46,2)	23 (34,8)
Pimecrolimus 1 %	27 (18,6)	13 (19,7)
Tacrolimus 0,03 %	14 (9,7)	7 (10,6)
Tacrolimus 0,1 %	33 (22,8)	21 (31,8)
Andere TCI	42 (29,0)	12 (18,2)
1. Gemäß eCRF 2. Gemäß elektronischem Patiententagebuch		

Tabelle 4-17: Rescue-Medikation während der Induktionsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

Studie	ADvocate 1		ADvocate 2	
	Lebrikizumab (N = 283)	Placebo (N = 141)	Lebrikizumab (N = 281)	Placebo (N = 146)
<u>Patienten mit ≥ 1 Rescue-Medikation, n (%)</u>	27 (9,5)	44 (31,2)	52 (18,5)	58 (39,7)
Topische Therapie, n (%)	27 (9,5)	44 (31,2)	48 (17,1)	54 (37,0)
TCS	24 (8,5)	42 (29,8)	47 (16,7)	54 (37,0)
Schwach bis mittelstark wirksam	20 (7,1)	38 (27,0)	27 (9,6)	24 (16,4)
Stark wirksam	6 (2,1)	15 (10,6)	25 (8,9)	36 (24,7)
TCI	4 (1,4)	9 (6,4)	8 (2,8)	6 (4,1)
Systemische Therapie, n (%)	7 (2,5)	11 (7,8)	8 (2,8)	9 (6,2)
Systemische Kortikosteroide	6 (2,1)	9 (6,4)	7 (2,5)	8 (5,5)
Immunsuppressiva	2 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	2 (1,4)
Biologika	0	1 (0,7)	1 (0,4)	0
Phototherapie / Photochemotherapie	0	0	0	0
n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

ADvocate 1 und ADvocate 2

Die Phase-3-Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 sind hinsichtlich ihres Studiendesigns identisch und werden im Folgenden gemeinsam beschrieben.

ADvocate 1 und ADvocate 2 sind randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD untersuchen. Die Studien umfassen jeweils eine 16-wöchige Induktionsphase und eine 36-wöchige Erhaltungsphase (siehe Tabelle 4-13). Nach Beendigung der Erhaltungsphase kamen die Patienten entweder in eine Follow-Up Phase für 12 Wochen oder entschieden sich der ADjoin Studie beizutreten, die Sicherheitsdaten über einen Zeitraum von 104 Wochen sammelt.

In die Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht eingeschlossen, die seit mindestens einem Jahr an mittelschwerer bis schwerer AD litten.

Für die Induktionsphase wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Studienarme Lebrikizumab 250 mg Q2W (ADvocate 1: n = 283; ADvocate 2: n = 281) und Placebo (ADvocate 1: n = 141; ADvocate 2: n = 146) randomisiert, und zwar stratifiziert nach geographischer Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (Jugendliche 12 bis < 18 Jahre vs. Erwachsene $\geq$ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).

Zu Woche 16 wurden die Patienten, die während der Induktionsphase auf Lebrikizumab oder Placebo ansprachen (definiert als das Erreichen eines IGA von 0 oder 1 oder EASI-75 zu Woche 16) im Verhältnis 2:2:1 in die 3 Studienarme Lebrikizumab 250 mg Q2W, Lebrikizumab 250 mg Q4W im Wechsel mit Placebo Q4W, und Placebo Q2W re-randomisiert. Patienten, die die Endpunkte IGA von 0 oder 1 oder EASI-75 nicht erreichten oder zwischen Baseline und Woche 16 topische oder systemische Rescue-Medikation erhalten hatten, wurden einem Escape-Arm zugeordnet und erhielten unverblindet 250 mg Lebrikizumab Q2W bis Woche 52 (siehe Tabelle 4-14).

Co-primäre Endpunkte waren IGA 0/1 und Verbesserung um $\geq$ 2 Punkte gegenüber Baseline und EASI-75. Als weitere Endpunkte wurden u. a. SCORAD, Pruritus-NRS, *Sleep-Loss-Score*, PROMIS, EQ-5D-VAS, DLQI und UE erhoben.

Detaillierte Angaben zum Studiendesign und der Methodik finden sich in Anhang 4-E.

ADhere

Die Phase-3-Studie ADhere ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab in Kombination mit TCS bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS untersucht.

In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht eingeschlossen, die seit mindestens einem Jahr an mittelschwerer bis schwerer AD litten.

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS (n = 145) und Placebo + TCS (n = 66) randomisiert, und zwar stratifiziert nach geographischer Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (Jugendliche 12 bis < 18 Jahre vs. Erwachsene ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) (siehe Tabelle 4-13).

Die Studie umfasste eine 16-wöchige Induktionsphase und eine 12-wöchige Nachbeobachtung ohne Behandlung für Patienten, die sich nicht der Fortsetzungsstudie ADjoin anschließen.

Co-Primäre Endpunkte waren IGA 0/1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline und EASI-75. Als weitere Endpunkte wurden u. a. SCORAD, Pruritus-NRS, *Sleep-Loss-Score*, PROMIS, EQ-5D-VAS, DLQI und UE erhoben.

ADjoin

Patienten aus allen Studienarmen der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere konnten nach Beendigung der Studien in der Extensionsstudie ADjoin für 52 Wochen mit Lebrikizumab 250 mg Q2W oder Q4W weiterbehandelt werden. An die Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Nachbeobachtung an. Design und Methodik der Studie ADjoin sind dem CSR zu entnehmen. Die Ergebnisse von ADjoin werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.4 ergänzend dargestellt.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere

Die Patientenpopulationen der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere umfassen Patienten ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg und mittelschwerer bis schwerer AD, die seit mindestens einem Jahr besteht. Folgende Kriterien mussten in Bezug auf die Schwere und Ausprägung der AD erfüllt sein, um in die Studien aufgenommen zu werden:

- IGA ≥ 3 ,
- EASI ≥ 16 und
- ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen.

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten waren zwischen den Studienarmen der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere und auch zwischen den drei Studien vergleichbar (siehe Tabelle 4-15).

Die Patienten in der Studie ADvocate 1 waren im Mittel 36,1 Jahre (Lebrikizumab) bzw. 34,2 Jahre (Placebo) alt. Die Patienten in der Studie ADvocate 2 waren im Mittel 36,6 Jahre (Lebrikizumab) bzw. 35,3 Jahre (Placebo) alt und die Patienten in der Studie ADhere 37,5 Jahre (Lebrikizumab + TCS) bzw. 36,7 Jahre (Placebo + TCS).

Die Mehrheit der Patienten waren in allen drei Studien Erwachsene: In der Studie ADvocate 1 waren 86,9 % (Lebrikizumab) bzw. 87,2 % der Patienten (Placebo) zu Baseline ≥ 18 Jahre alt und in der Studie ADvocate 2 89,3 % (Lebrikizumab) bzw. 88,4 % (Placebo) und in der Studie ADhere lag der Anteil der Erwachsenen etwas niedriger, und zwar bei 77,9 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 78,8 % (Placebo + TCS).

Gewicht, Größe und BMI der Patienten waren ebenfalls in allen drei Studien vergleichbar. So wiesen die Patienten in der Studie ADvocate 1 einen mittleren BMI von 26,6 (Lebrikizumab) bzw. 27,8 (Placebo) und in der Studie ADvocate 2 einen mittleren BMI von 26,7 (Lebrikizumab) bzw. 26,3 (Placebo) auf. In der Studie ADhere betrug der mittlere BMI 26,5 (Lebrikizumab + TCS) bzw. 27,9 (Placebo + TCS) (siehe Tabelle 4-15).

In allen drei Studien wurden etwa gleich viele Frauen und Männer eingeschlossen. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug in der Studie ADvocate 1 49,8 % (Lebrikizumab) bzw. 51,8 % (Placebo) und in der Studie ADvocate 2 48,4 % (Lebrikizumab) bzw. 51,4 % (Placebo). In die Studie ADhere wurden 48,3 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 50 % (Placebo + TCS) weibliche Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 4-15).

Die Patienten in allen drei Studien waren mehrheitlich weiß, und zwar in der Studie ADvocate 1 69,3 % (Lebrikizumab) bzw. 66,0 % (Placebo) und in der Studie ADvocate 2 59,8 % (Lebrikizumab) bzw. 58,2 % (Placebo). In der Studie ADhere waren 62,1 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 60,6 % der Patienten (Placebo + TCS) weiß (siehe Tabelle 4-15).

Die Mehrheit der Patienten in allen drei Studien wurde an Zentren in den USA oder Europa eingeschlossen und behandelt. So wurden in der Studie ADvocate 1 45,2 % (Lebrikizumab) bzw. 44,0 % (Placebo) der Patienten in den USA und 32,5 % (Lebrikizumab) bzw. 32,6 % (Placebo) in Europa behandelt. In der Studie ADvocate 2 wurden 38,1 % (Lebrikizumab) bzw. 41,1 % (Placebo) der Patienten in den USA und 27,0 % (Lebrikizumab) bzw. 26,0 % (Placebo) in Europa behandelt. In der Studie ADhere war der Anteil der an Zentren in den USA behandelten Patienten mit 71,0 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 72,7 % (Placebo + TCS) höher, in Europa wurden 19,3 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 15,2 % der Patienten behandelt (siehe Tabelle 4-15).

Auch bezüglich krankheitsspezifischer Charakteristika waren die Patienten zwischen den Studienarmen und auch zwischen allen drei Studien ausgeglichen: So betrug die Krankheitsdauer der AD zu Baseline in der Studie ADvocate 1 22,0 Jahre (Lebrikizumab) bzw. 23,8 Jahre (Placebo) und in der Studie bei ADvocate 2 20,8 Jahre (Lebrikizumab) bzw. 20,1 Jahre (Placebo). Die Patienten der Studie ADhere waren im Mittel seit 21,0 Jahren (Lebrikizumab + TCS) bzw. 21,2 Jahren (Placebo + TCS) an AD erkrankt (siehe Tabelle 4-15).

In die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen. Die durch den Prüfarzt bewertete Schwere und Ausprägung der AD, gemessen mittels IGA, EASI und SCORAD waren zwischen den Studienarmen und über alle drei Studien hinweg vergleichbar (siehe Tabelle 4-15).

Um in die Studien aufgenommen zu werden, mussten die Patienten einen IGA-Score von 3 (= mittelschwere Ausprägung der AD) oder 4 Punkten (= schwere Ausprägung der AD) aufweisen. In der Studie ADvocate 1 wiesen 60,1 % der Patienten (Lebrikizumab) bzw. 58,9 % (Placebo) einen IGA-Score von 3 (= mittelschwere Ausprägung der AD) auf, in der Studie ADvocate 2 62,3 % (Lebrikizumab) bzw. 65,1 % (Placebo), und in der Studie ADhere 67,6 % der Patienten (Lebrikizumab + TCS) bzw. 72,7 % (Placebo + TCS). Die übrigen Patienten wiesen einen IGA von 4 (= schwere Ausprägung der AD) auf.

In der Studie ADvocate 1 lag der EASI im Mittel bei 28,8 (Lebrikizumab) bzw. 31,0 (Placebo) und in der Studie ADvocate 2 bei 29,7 (Lebrikizumab) bzw. 29,6 (Placebo). In der Studie ADhere betrug der mittlere EASI bei 27,7 (Lebrikizumab + TCS) bzw. 26,4 (Placebo + TCS).

Auch hinsichtlich des SCORAD-Index, der neben der betroffenen Körperfläche die Intensität der Hautveränderungen und die subjektiven Symptome einbezieht, waren die Studienarme der einzelnen Studien sowie die die drei Studien untereinander vergleichbar (siehe Tabelle 4-15).

Auch hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik, gemessen mittels Pruritus-NRS, Sleep-Loss-Score und POEM (Angst-Score und Depressivitäts-Score) sowie in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels DLQI bzw. CDLQI für Patienten ≤ 16 Jahre waren die Patienten zwischen den Studienarmen der einzelnen Studien sowie über die drei Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere ausgeglichen (siehe Tabelle 4-15).

Nahezu alle Patienten aller drei Studien waren in der Vergangenheit mit TCS behandelt worden, TCI in der Vergangenheit hatten mehr als ein Drittel aller Patienten erhalten. Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine systemische Therapie zur Behandlung der AD erhalten. Der häufigste systemische Vorthherapie waren systemische Kortikosteroide (etwa 30–50 % der Patienten), gefolgt von Cyclosporin (etwa 6–18 % der Patienten). Während Patienten, die bereits Dupilumab oder Tralokinumab erhalten hatte von den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ausgeschlossen waren, waren in der Studie ADhere 13,8 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 13,6 % der Patienten (Placebo + TCS-Arm) mit Dupilumab vorbehandelt. Tralokinumab hatte jeweils ein Patient im Lebrikizumab + TCS-Arm und ein Patient im Placebo + TCS-Arm erhalten (siehe Tabelle 4-15).

Begleittherapien in der Studie ADhere

In der Studie ADhere waren Patienten in beiden Studienarmen dazu angehalten, ab der Baseline-Visite TCS zur symptomatischen Behandlung der AD zu verwenden. Während der Studie durfte die TCS-Begleittherapie im Ermessen der Patienten ausgeschlichen oder unterbrochen und bei Bedarf wieder begonnen werden. Insgesamt verwendeten 97 % der Patienten eine Begleittherapie mit TCS (Tabelle 4-16). Am häufigsten wurde das mittelstark wirksame TCS Triamcinolon eingesetzt, und zwar von 89,7 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 92,4 % der Patienten (Placebo + TCS). Hydrocortison wurde von 68,3 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 69,7 % der Patienten (Placebo + TCS) verwendet. Beide Präparate wurden den Patienten zu Studienbeginn vom Sponsor zur Verfügung gestellt.

Für sensible Hautareale (Gesicht, Hals, Hautfalten und Genitalbereich) war der Einsatz von schwach wirksamen TCI erlaubt. Eine Begleittherapie mit TCI verwendeten 3,4 % (Lebrikizumab + TCS) bzw. 4,5 % der Patienten (Placebo + TCS).

Rescue-Medikation in den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 war eine Begleittherapie mit TCS und TCI nicht erlaubt, diese konnten jedoch im Rahmen der Rescue-Medikation eingesetzt werden (siehe Tabelle 4-17).

Der Anteil der Patienten mit jeglicher topischen oder systemischen Rescue-Medikation war in den Lebrikizumab-Armen geringer als in den Vergleichsarmen. So erhielten während der 16-wöchigen Induktionsphase in den Lebrikizumab-Armen 9,5 % (ADvocate 1) bzw. 18,5 % der Patienten (ADvocate 2) eine topische oder systemische Rescue-Medikation zur Behandlung der AD und in den Vergleichsarmen 31,2 % (ADvocate 1) bzw. 39,7 % der Patienten. (ADvocate 2).

Die am häufigsten eingesetzte Rescue-Therapie waren TCS, die in der Studie ADvocate 1 von 8,5 % (Lebrikizumab) bzw. 29,8 % der Patienten (Placebo) und in der Studie ADvocate 2 von 16,7 % (Lebrikizumab) bzw. 37 % der Patienten (Placebo) verwendet wurden.

Systemische Rescue-Medikation kamen in der Studie ADvocate 1 bei 2,5 % (Lebrikizumab) bzw. 7,8 % der Patienten (Placebo) zum Einsatz und in der Studie ADvocate 2 bei 2,8 % (Lebrikizumab) bzw. 6,2 % der Patienten (Placebo). Die am häufigsten eingesetzte Rescue-Medikation waren systemische Kortikosteroide (siehe Tabelle 4-17).

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere wurden Patienten ab 12 Jahren und ≥ 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die Patientenpopulation entspricht somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet [3]. In allen drei Studien wurden die Patienten während der im Dossier dargestellten Induktionsphase bis Woche 16 mit dem Dosierungsschema bis Woche 16 laut Fachinformation behandelt, d. h. 2-mal 250 mg Lebrikizumab subkutan zu Woche 0 und 2 als Anfangsdosis, gefolgt von 250 mg Lebrikizumab subkutan Q2W. Patienten in den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die während der Induktionsphase auf Lebrikizumab Q2W ansprachen, konnten während der Erhaltungsphase bis Woche 52, ebenfalls in Übereinstimmung mit der Fachinformation, mit Lebrikizumab Q4W behandelt werden. Die Ergebnisse für die Erhaltungsphase der Q4W-Arme werden im Dossier ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 4.4.2).

Die Patienten erfüllen seit mindestens einem Jahr die Kriterien der Checklisten der *American Academy of Dermatology* Konsensuskriterien zur systemischen Behandlung. So haben alle Patienten einen EASI > 15 , einen DLQI > 10 und kein hinreichendes Ansprechen auf eine leitliniengerechte Lokalthherapie. Die Studienteilnehmer wurden hauptsächlich in Europa (ADvocate 1: 33 %, ADvocate 2: 27 %, ADhere: 18 %) und den USA (ADvocate 1: 45 %, ADvocate 2: 39 %, ADhere: 72 %) rekrutiert und behandelt und waren zudem mehrheitlich weiß (ADvocate 1: 68 %, ADvocate 2: 59 %, ADhere: 62 %).

Zur Einordnung der Patientencharakteristika wurden die Querschnittsstudie für erwachsene Patienten mit AD in Deutschland (Atopic Health) aus dem Jahr 2014 [33] und die Ergebnisse einer Publikation des deutschen Neurodermitis-Registers (TREATgermany) aus dem Jahr 2020 [34] herangezogen (siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Übertragbarkeit der Patientencharakteristika der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere auf den deutschen Versorgungskontext

Quelle	Alter der Patienten in Jahren (MW)	Krankheitsdauer der AD in Jahren (MW)	Anteil weiblicher Patienten (%)
Atopic Health [33]	38,4	22,1	60,5
TREATgermany [34]	42,6	k. A.	38,2
ADvocate 1			
Lebrikizumab	36,1	22,0	49,8
Placebo	34,2	23,8	51,8
ADvocate 2			
Lebrikizumab	36,6	20,8	48,4
Placebo	35,3	20,1	51,4
ADhere			
Lebrikizumab + TCS	37,5	21,0	48,3
Placebo + TCS	36,7	21,2	50,0

Quelle	Alter der Patienten in Jahren (MW)	Krankheitsdauer der AD in Jahren (MW)	Anteil weiblicher Patienten (%)
k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; TCS: Topische Kortikosteroide			

In Bezug auf das mittlere Alter sind die Patientenkollektive der Lebrikizumab-Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere in der Größenordnung mit den in die Querschnittstudie Atopic Health bzw. die Auswertung des deutschen Neurodermitis-Register eingeschlossenen Patienten vergleichbar. Ebenso ist die mittlere Krankheitsdauer der AD, die in allen drei im Dossier dargestellten Lebrikizumab-Studien zwischen 21 und 24 Jahren liegt, mit der mittleren Krankheitsdauer der in der Querschnittstudie Atopic Health untersuchten Patienten (22,1 Jahre) vergleichbar. Die Geschlechterverteilung ist zwischen den ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere Studien homogen, der Anteil der weiblichen Patienten beträgt etwa 50 %. Der Anteil weiblicher Patienten liegt damit zwischen der Querschnittstudie Atopic Health (60,5 % weibliche Patienten) und der Auswertung des deutschen Neurodermitis-Registers (38,2 %): Somit ist auch bezogen auf die Geschlechterverteilung von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die in der Studie ADhere verwendete Begleittherapie mit TCS entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [13].

Zusammenfassend ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere 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 4-19: 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			
ADvocate 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
ADhere	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Phase-3-Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Die Randomisierungssequenz wurde mittels elektronischen Datenerfassungssystems erstellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet.

Die Prüfung eines Studienstandorts ergab, dass die Kriterien für die Aufnahme in das Protokoll in Bezug auf den Schweregrad der AD zu Studienbeginn von ADvocate 2 und ADhere dort nicht eingehalten wurden. Die Daten aller Teilnehmer an dem betreffenden Standort wurden als unzuverlässig angesehen. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden diese Daten ausgeschlossen, was zur Bildung einer modifizierten Intent-to-treat-Population (mITT) und einer modifizierten Sicherheitspopulation bei ADvocate 2 und ADhere führte, die für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet wurden. Da der Anteil der betroffenen Patienten sehr gering war ist von keiner großen endpunktübergreifenden Verzerrung auszugehen. Es liegen keine weiteren Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es gab auch keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können. Daher wird das Verzerrungspotenzial für alle drei Studien 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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	ADvocate 1	ADvocate 2	ADhere
Mortalität	Anzahl der Todesfälle ^a	ja	ja	ja
Morbidität	IGA	ja	ja	ja
	EASI	ja	ja	ja
	SCORAD	ja	ja	ja
	Pruritus-NRS	ja	ja	ja
	Sleep-Loss-Score	ja	ja	ja
	POEM	ja	ja	ja
	PROMIS	ja	ja	ja
	EQ-5D VAS	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	DLQI/CDLQI	ja	ja	ja
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja	ja

a. Todesfälle wurden im Rahmen der UE erfasst.

IGA: Investigator Global Assessment; EASI: Eczema Area and Severity Index; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; VAS: visuelle Analogskala; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE erhoben. In der Studie ADvocate 1 verstarb während der 16-wöchigen Induktionsphase kein Patient. In der Studie ADvocate 2 verstarb ein Patient im Kontrollarm während der 16-wöchigen Induktionsphase. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Während der Studie ADhere verstarb kein Patient [10, 30, 31].

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 IGA

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des IGA

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mittels <i>Investigator Global Assessment</i> (IGA) bewertet der Arzt den Schweregrad der AD des Patienten auf einer 5-stufigen Skala von 0 (= „nicht betroffen“) bis 4 (= „stark ausgeprägt“). Der IGA wurde zum Screening, zu Baseline und danach, während der Induktionsphase, alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalyse</i> - Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline <i>Sensitivitätsanalyse</i> - Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und die zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle (95-%-KI) basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die Risikodifferenz (RD) ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
IGA: Investigator Global Assessment; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; AD: Atopische Dermatitis	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den IGA 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der IGA wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt IGA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt IGA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	116/283 (40,99)	16/141 (11,35)	3,937 [2,357; 6,576]	6,084 [3,287;11,259]	0,289 [0,214; 0,364]
< 0,0001					
ADvocate 2	88/281 (31,32)	14/146 (9,59)	2,935 [1,768; 4,871]	4,054 [2,224; 7,391]	0,212 [0,139; 0,285]
< 0,0001					
ADhere ^f	57/145 (39,31)	13/66 (19,70)	1,996 [1,178; 3,382]	2,641 [1,322; 5,276]	0,196 [0,072; 0,321]
0,0048					
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	122/283 (43,11)	18/141 (12,77)	3,710 [2,294; 6,000]	5,733 [3,190; 10,304]	0,297 [0,220; 0,375]
< 0,0001					
ADvocate 2	96/281 (34,16)	16/146 (10,96)	2,916 [1,796; 4,735]	4,073 [2,293; 7,235]	0,227 [0,152; 0,303]
< 0,0001					
ADhere ^f	59/145 (40,69)	13/66 (19,70)	2,066 [1,222; 3,493]	2,797 [1,401; 5,583]	0,210 [0,085; 0,335]
0,0029					
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Responder, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko					
a) Odds Ratio und Relatives Risiko wurden nach Mantel-Hazel Methode berechnet. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS					

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 40,99 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,35 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA von 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-23).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 31,32 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 9,59 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA von 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-23).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen 39,31 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA von 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline. Zu diesem Zeitpunkt besteht analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-23).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation* (MCMC-MI) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass der Endpunkt in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 signifikant häufiger im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten, die zu Woche 16 IGA 0/1 Responder waren, erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 haben 74,2 % der Patienten in Q4W (n = 45) und 46,5 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 22) einen IGA von 0 oder 1 mit einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 52 erreicht (p = 0,0299).

In ADvocate 2 haben 80,6 % der Patienten in Q4W (n = 32) und 49,8 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 16) einen IGA von 0 oder 1 mit einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 52 erreicht (p = 0,0339).

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.

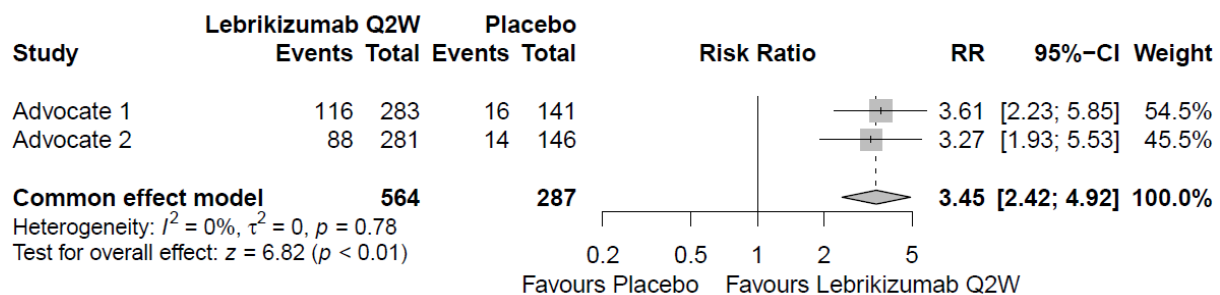


Abbildung 4-6: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (RR)

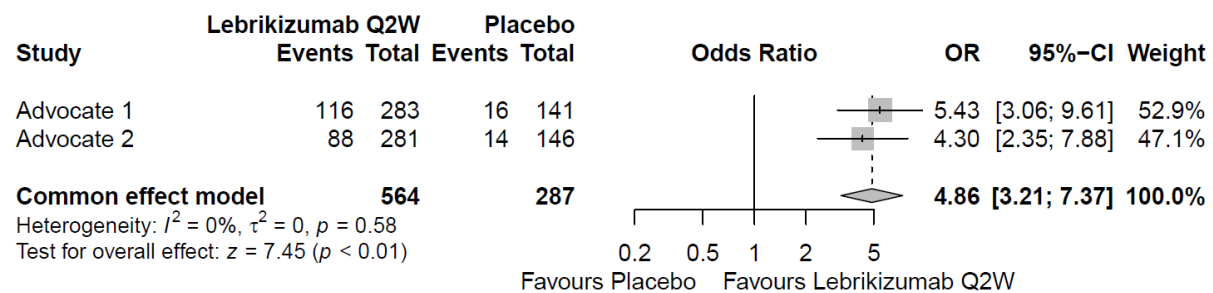


Abbildung 4-7: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (OR)

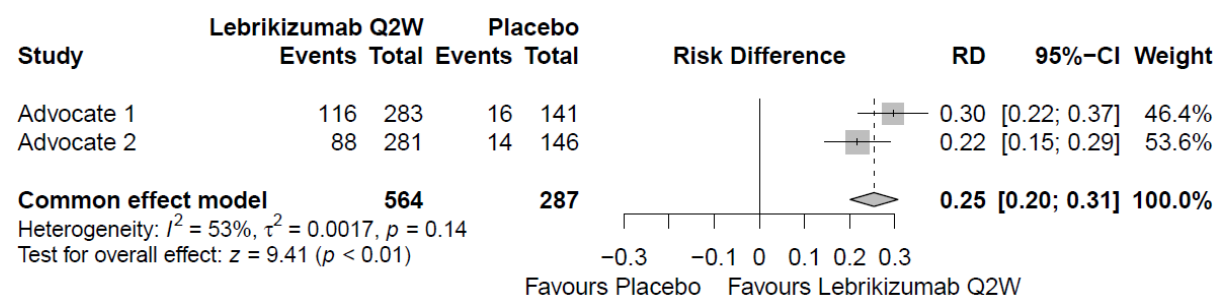


Abbildung 4-8: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt IGA – Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (RD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für den Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-6, Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 EASI

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des EASI

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mittels <i>Eczema Area and Severity Index</i> (EASI) bewertet der Arzt die vom Ekzem betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen des Patienten (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten). Der EASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei höhere Werte eine schwerere bzw. stärker ausgeprägte Erkrankung angeben. Ein EASI-75 gibt eine Verbesserung um 75 % im Vergleich zu Baseline an, der EASI-90 eine Verbesserung um 90 %. Der EASI wurde zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). <u>Darstellung im Dossier</u> <u>Hauptanalysen</u> • Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16 • Veränderung des EASI zu Woche 16 mittels MMRM <u>Sensitivitätsanalysen</u> • Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) • Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und die zugehörigen 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD = atopische Dermatitis, BSA = Body Surface Area, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel EASI = Eczema Area and Severity Index	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der EASI wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EASI als niedrig eingestuft.

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

EASI-75 / EASI-90

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt EASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EASI-75 / EASI-90

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^b [95%-KI]
			p-Wert ^c		
<u>EASI-75</u>					
Hauptanalysen ^d					
ADvocate 1	160/283 (56,54)	20/141 (14,18)	4,968 [3,131; 7,882]	8,885 [5,070; 15,572]	0,416 [0,337; 0,496]
< 0,0001					

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADvocate 2	141/281 (50,18)	25/146 (17,12)	3,056 [2,065; 4,521]	4,482 [2,756; 7,288]	0,323 [0,237; 0,410]
			< 0,0001		
ADhere ^f	97/145 (66,90)	26/66 (39,39)	1,698 [1,233; 2,340]	3,109 [1,701; 5,681]	0,275 [0,134; 0,416]
			0,0003		
Sensitivitätsanalysen ^c					
ADvocate 1	171/283 (60,42)	25/141 (17,73)	4,351 [2,882; 6,569]	7,672 [4,571; 12,877]	0,421 [0,338; 0,505]
			0,0001 ^c		
ADvocate 2	160/281 (56,94)	35/146 (23,97)	2,657 [1,891; 3,732]	3,933 [2,520; 6,137]	0,323 [0,231; 0,415]
			< 0,0001		
ADhere ^f	100/145 (68,97)	26/66 (39,39)	1,751 [1,273; 2,407]	3,419 [1,865; 6,269]	0,296 [0,156; 0,436]
			< 0,0001		
<u>EASI-90</u>					
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	104/283 (36,75)	11/141 (7,80)	4,876 [2,618; 9,081]	7,465 [3,733; 14,925]	0,284 [0,214; 0,3543]
			0,0001		
ADvocate 2	83/281 (29,54)	13/146 (8,90)	2,896 [1,723; 4,870]	4,025 [2,166; 7,478]	0,200 [0,129; 0,272]
			< 0,0001		
ADhere ^f	57/145 (39,31)	13/66 (19,70)	1,996 [1,178; 3,382]	2,641 [1,322; 5,276]	0,196 [0,072; 0,321]
			0,0048		
Sensitivitätsanalysen ^c					
ADvocate 1	110/283 (38,87)	14/141 (9,93)	4,097 [2,368; 7,087]	6,240 [3,328; 11,698]	0,285 [0,211; 0,358]
			0,0001		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADvocate 2	95/281 (33,81)	17/146 (11,64)	2,647 [1,678; 4,177]	3,701 [2,115; 6,474]	0,217 [0,150; 0,294]
			0,0001		
ADhere ^f	60/145 (41,38)	13/66 (19,70)	2,101 [1,244; 3,549]	2,878 [1,442; 5,742]	0,217 [0,092; 0,342]
			0,0028		
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; n: Anzahl der Responder; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: <i>Risk difference</i> ; RR: <i>Rist Ratio</i>					
a) OR und RR wurden nach Mantel-Haenszel Methode berechnet. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach denselben drei Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS					

EASI-75

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 56,54% der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 14,18 % der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-75. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-26).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 50,18 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 17,12 % der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-75. Zu diesem Zeitpunkt besteht analog zu ADvocate 1 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-26).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 66,90 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 39,39% der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-75. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-26).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation* (MCMC-MI) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass der Endpunkt EASI-75 in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 häufiger im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren, erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 haben 79,2 % der Patienten in Q4W (n = 62) und 61,3 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 30) einen EASI-75 erreicht (p = 0,0724).

In ADvocate 2 haben 84,7 % der Patienten in Q4W (n = 62) und 72,0 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 27) einen EASI-75 erreicht (p = 0,2382).

EASI-90**ADvocate 1**

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 36,75 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 7,80 % der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-90. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-26).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 29,54 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 8,90 % der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-90. Zu diesem Zeitpunkt besteht analog zu ADvocate 1 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-26).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 39,31 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % der Patienten im Vergleichsarm einen EASI-90. Zu diesem Zeitpunkt besteht analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-26).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation* (MCMC-MI) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass der Endpunkt EASI-90 in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 häufiger im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren, erreicht wird. Bei ADvocate 2 war der Unterschied signifikant [10, 30].

In ADvocate 1 haben 66,6 % der Patienten in Q4W (n = 62) und 45,2 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 30) einen EASI-90 erreicht (p = 0,0644).

In ADvocate 2 haben 66,2 % der Patienten in Q4W (n = 62) und 38,2 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 27) einen EASI-90 erreicht (p = 0,0244).

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.

EASI-75

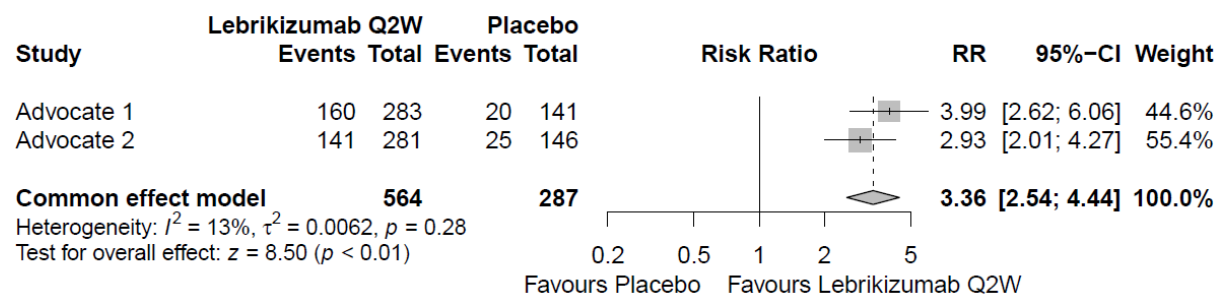


Abbildung 4-9: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (RR)

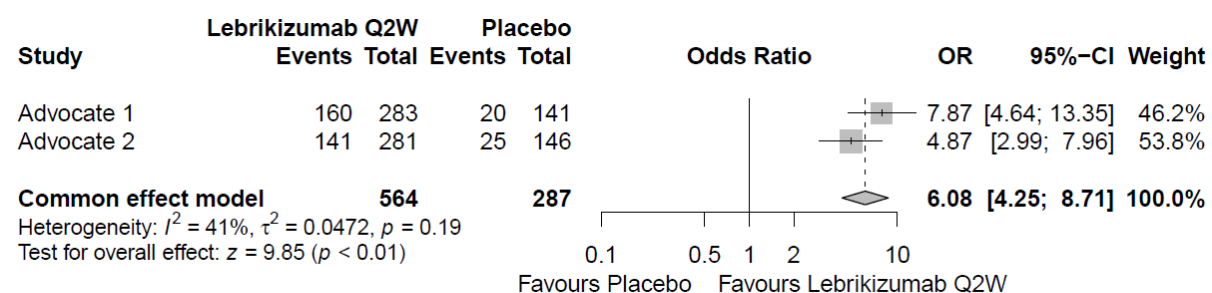


Abbildung 4-10: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (OR)

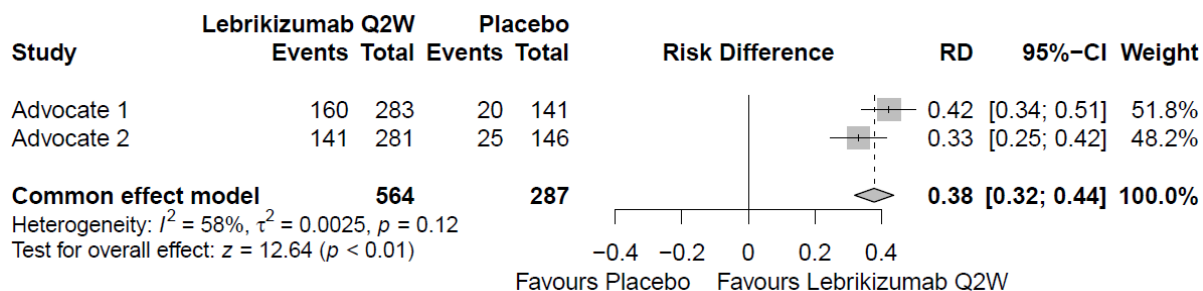


Abbildung 4-11: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-75 (RD)

EASI-90

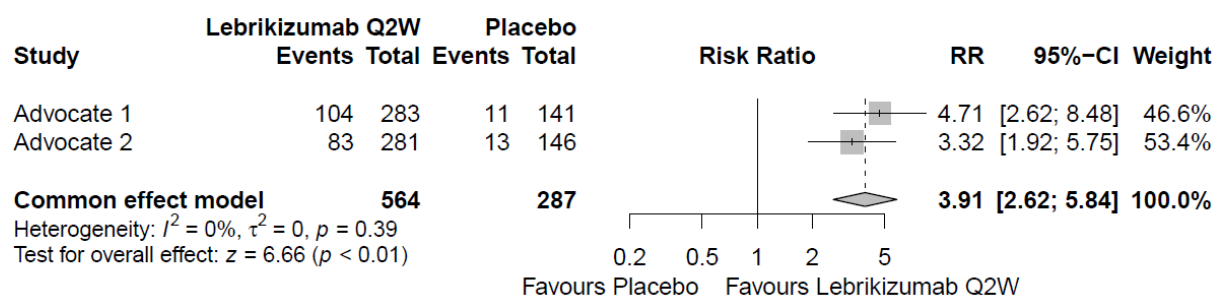


Abbildung 4-12: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (RR)

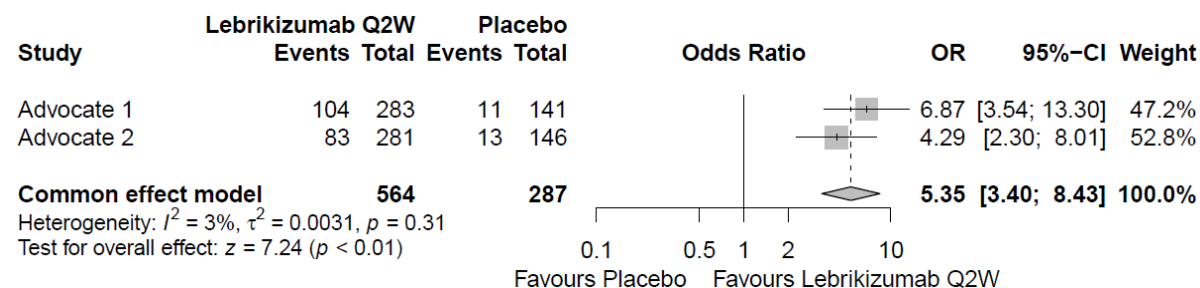


Abbildung 4-13: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (OR)

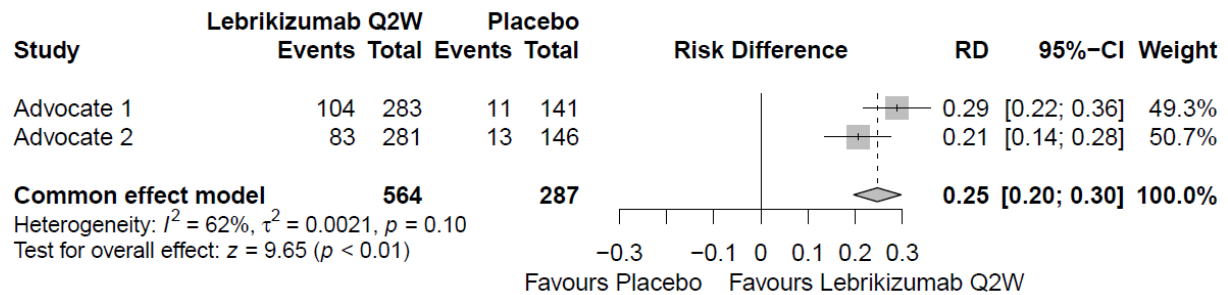


Abbildung 4-14: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-90 (RD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für den Anteil der Patienten mit EASI-75 bzw. EASI-90 zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-14).

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

Veränderung des EASI zu Woche 16

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt EASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges‘ g [95-%-KI]
Hauptanalyse ^a								
ADvocate 1	235	28,840 (11,310)	-22,21 (12,905)	77	31,032 (12,910)	-12,86 (12,703)	-11,13 (1,22) [-13,533; -8,719] < 0,0001	-0,82 [-1,023; -0,604]
ADvocate 2	213	29,735 (11,965)	-22,45 (11,476)	77	29,623 (10,778)	-12,70 (10,070)	-10,31 (1,14) [-12,551; -8,075] < 0,0001	-0,81 [-1,019; -0,604]
ADhere ^b	130	27,731 (11,104)	-22,54 (10,446)	53	26,445 (10,630)	-13,56 (12,328)	-7,95 (1,43) [-10,771; -5,123] < 0,0001	-0,68 [-0,927; -0,374]
KI = Konfidenzintervall; LSM = <i>Least Squares Mean</i> ; LSMD = <i>Least Squares Mean Difference</i> ; MMRM = <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> ; MW = Mittelwert, N = Anzahl ausgewertete Patienten, SD = <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD =Standardisierte Mittelwertdifferenz								
a) In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.								
b) In der ADhere Studie erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI um 22,21 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichs-arm eine durchschnittliche Verbesserung um 12,86 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-27).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI um 22,45 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichs-arm eine durchschnittliche Verbesserung um 12,70 Punkte. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-27).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI um 22,54 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichs-arm eine durchschnittliche Verbesserung um 13,56 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-27).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere EASI-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird. Bei ADvocate 1 war der Unterschied signifikant [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des EASI zu Woche 52 im Durchschnitt 26,09 Punkte im Q4W-Arm (n = 63) und 22,14 Punkte im Placebo-Arm (n = 32; p = 0,0067).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des EASI zu Woche 52 im Durchschnitt 26,02 Punkte im Q4W-Arm (n = 55) und 23,86 Punkte im Placebo-Arm (n = 28; p = 0,0666).

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.

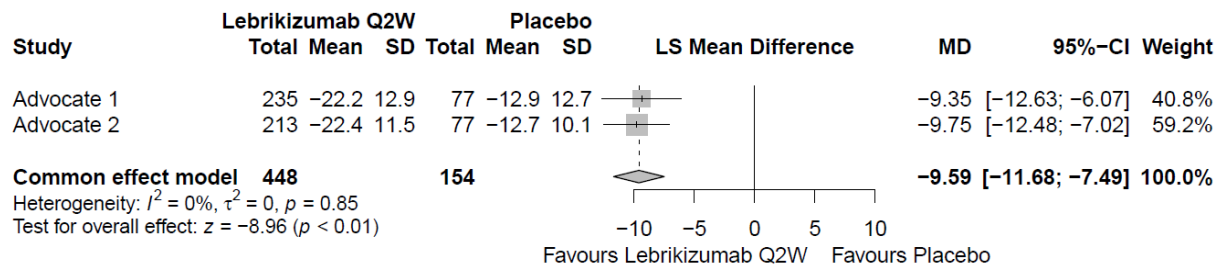


Abbildung 4-15: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

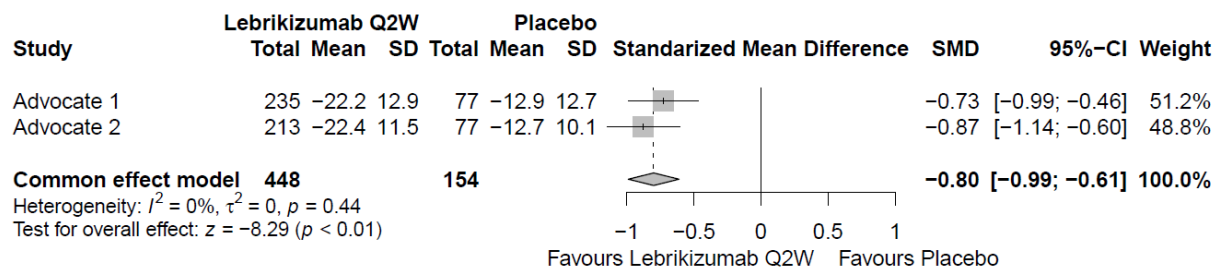


Abbildung 4-16: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Verbesserung des EASI zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 EASI-BSA

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des EASI-BSA

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Der EASI-BSA wird als Bestandteil des EASI erhoben. Mittels EASI-BSA bewertet der Arzt das flächenmäßige Ausmaß der Erkrankung auf einer Skala von 0 bis 100 % für jede der 4 Körperregionen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). Der EASI und damit auch der EASI-BSA wurde zum Screening, zu Baseline und danach alle 2 Wochen bis einschließlich Woche 16 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3). <u>Darstellung im Dossier</u> <u>Hauptanalyse</u> • Veränderung des BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels MMRM <u>Auswertung</u> In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert*Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD = atopische Dermatitis, BSA = Body Surface Area, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel EASI = Eczema Area and Severity Index	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EASI-BSA 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der EASI-BSA wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EASI-BSA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EASI-BSA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalyse^a								
ADvocate 1	235	45,293 (22,521)	-32,34 (22,777)	77	47,816 (23,906)	-15,86 (20,866)	-18,46 (2,00) [-22,380, -14,530] < 0,0001	-0,84 [-1,045; -0,625]
ADvocate 2	213	46,064 (22,602)	-30,87 (22,119)	77	45,966 (21,056)	-14,34 (15,829)	-16,16 (2,12) [-20,342; -11,986] < 0,0001	-0,71 [-0,917; -0,506]
ADhere ^b	134	38,162 (23,483)	-31,31 (22,081)	58	34,143 (22,571)	-16,38 (19,380)	-12,79 (2,41) [-17,546; -8,025] < 0,0001	-0,65 [-0,942; -0,346]
KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i> , LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> , MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> , MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz a) In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert * Visite, die Interaktion Behandlung * Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein. b) In der ADhere Studie erhielten die Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI-BSA um 32,34 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 15,86 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-30).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI-BSA um 30,87 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 14,34 Punkte. Analog zu ADvocate 1 besteht ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-30).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des EASI-BSA um 31,31 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm erreichen eine durchschnittliche Verbesserung um 16,38 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-30).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere EASI-BSA-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des EASI-BSA zu Woche 52 im Durchschnitt 37,4 Punkte im Q4W-Arm (n = 63) und 35,1 Punkte im Placebo-Arm (n = 32; p = 0,3667).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des EASI-BSA zu Woche 52 im Durchschnitt 36,5 Punkte im Q4W-Arm (n = 55) und 34,2 Punkte im Placebo-Arm (n = 28; p = 0,3003).

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.

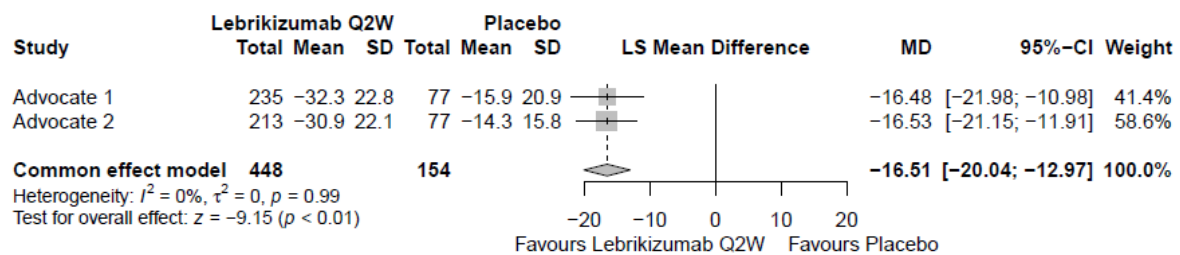


Abbildung 4-17: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-BSA – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

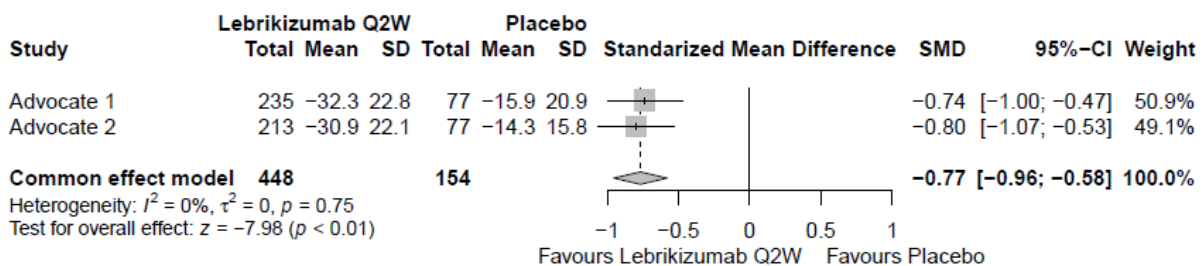


Abbildung 4-18: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EASI-BSA – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Verbesserung des EASI-BSA zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 POEM

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des POEM

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mittels <i>Patient Oriented Eczema Measure</i> (POEM) bewerten die Patienten selbst die Häufigkeit ihrer Krankheitssymptome in Bezug auf die vergangene Woche. Der POEM umfasst die 7 Items Hauttrockenheit, Juckreiz, Schuppung, Hautrisse, Schlafstörungen, Bluten und Nässen, die jeweils auf einer Skala von 0 (= „an keinem Tag“) bis 4 (= jeden

Studie	Operationalisierung
	Tag“) bewertet werden. Der POEM-Gesamtscore kann Werte von 0 bis 28 Punkte annehmen, wobei ein niedrigerer Wert weniger häufige Symptome angibt (siehe 4.2.5.2.2.4). Die POEM wurde wöchentlich ab dem Screening bis Woche 16 erhoben. <u>Darstellung im Dossier</u> <u>Hauptanalysen</u> • Anteil an Patienten mit einem POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit Verbesserung im POEM um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 • Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels MMRM <u>Sensitivitätsanalyse</u> • Anteil an Patienten mit einem POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) • Anteil an Patienten mit Verbesserung im POEM um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und die zugehörigen 95-%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. EUROPA vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio;	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der POEM wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt POEM als niedrig eingestuft.

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

Responderanalysen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
<u>POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16</u>					
Hauptanalyse^d					
ADvocate 1	30/283 (10,60)	5/141 (3,55)	2,591 [1,090; 6,158]	3,428 [1,253; 9,381]	0,070 [0,024; 0,115]
			0,0128		
ADvocate 2	30/281 (10,68)	2/146 (1,37)	5,794 [1,509; 22,254]	8,482 [1,992; 6,113]	0,092 [0,051; 0,132]

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
			0,0007		
ADhere ^f	16/145 (11,03)	5/66 (7,58)	1,457 [0,557; 3,808]	1,513 [0,530; 4,321]	0,035 [-0,047; 0,116]
			0,6205		
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	33/283 (11,66)	6/141 (4,26)	2,389 [1,091, 5,229]	3,121 [1,239; 7,861]	0,073 [0,025; 0,122]
			0,0129		
ADvocate 2	35/281 (12,46)	3/146 (2,05)	4,501 [1,529; 13,251]	6,421 [1,956; 21,081]	0,101 [0,056; 0,146]
			0,0005		
ADhere ^f	17/145 (11,72)	5/66 (7,58)	1,548 [0,596; 4,017]	1,620 [0,571; 4,597]	0,042 [-0,041; 0,124]
			0,4692		
Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte					
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	164/283 (57,95)	31/141 (21,99)	3,166 [2,203; 4,551]	4,955 [3,099; 7,924]	0,360 [0,271; 0,450]
			< 0,0001		
ADvocate 2	140/281 (49,82)	27/146 (18,49)	2,813 [1,951; 4,056]	4,292 [2,660; 6,924]	0,312 [0,225; 0,399]
			< 0,0001		
ADhere ^f	76/145 (52,41)	24/66 (36,36)	1,441 [1,011; 2,055]	1,928 [1,060; 3,506]	0,161 [0,019; 0,0302]
			0,0374		
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	180/283 (63,60)	40/141 (28,37)	2,799 [2,032; 3,856]	4,392 [2,827; 6,823]	0,035 [0,026; 0,045]
			<0,0001		
ADvocate 2	167/281 (59,43)	45/146 (30,82)	2,229 [1,654; 3,004]	3,283 [2,139; 5,039]	0,028 [0,019; 0,0378]
			< 0,0001		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^b [95%-KI]
			p-Wert ^c		
ADhere ^f	79/145 (54,48)	26/66 (39,39)	1,383 [0,990; 1,932]	1,842 [1,019; 3,329]	0,151 [0,008; 0,294]
0,0534					
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Anzahl der Responder; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RD: Risk difference; RR: k a) OR und RR wurden nach Mantel-Haenszel Methode berechnet. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). b) RD adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren. c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet. d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet. e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt. f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS					

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 10,60 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 3,55 % der Patienten im Vergleichsarm einen POEM von 0–2 Punkten. Eine Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte erreichen 57,95 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 21,99 % der Patienten im Vergleichsarm. Für beide Response-Kriterien besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-33).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 10,68 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 1,37 % der Patienten im Vergleichsarm einen POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16. Eine Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte erreichen 49,82 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 18,49 % der Patienten im Vergleichsarm. Für beide Response-Kriterien besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-33).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 11,03 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 7,58 % der Patienten im Vergleichsarm einen POEM von 0–2 Punkten zu Woche 16. Eine Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte erreichen 52,41 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 36,36 % der Patienten im Vergleichsarm. Für beide Response-Kriterien besteht ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-33).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

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.

Anteil an Patienten mit POEM 0–2

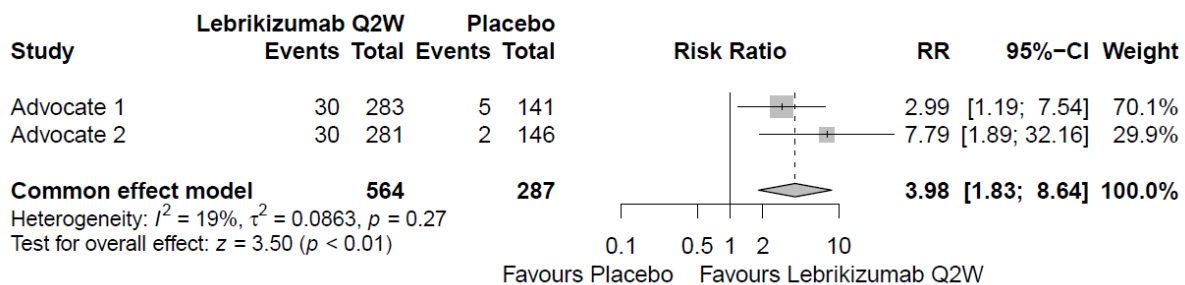


Abbildung 4-19: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (RR)

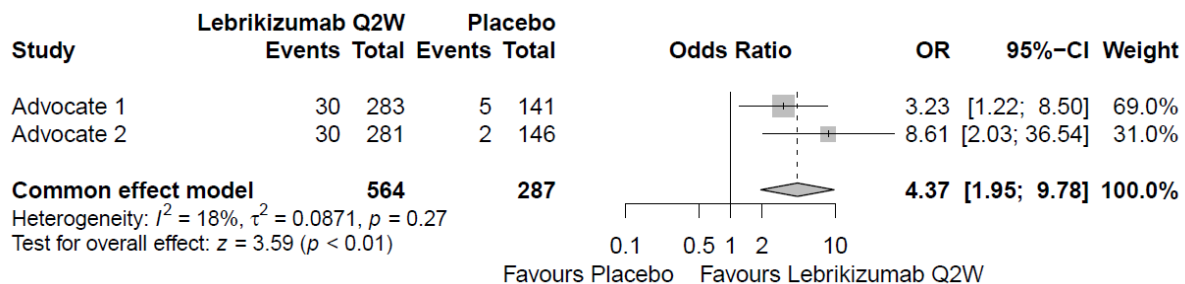


Abbildung 4-20: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (OR)

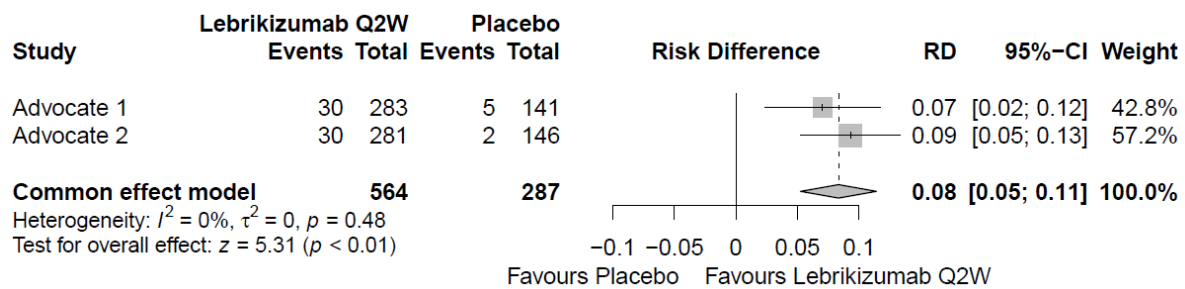


Abbildung 4-21: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit POEM 0–2 zu Woche 16 (RD)

Verbesserung im POEM um ≥ 5 Punkte

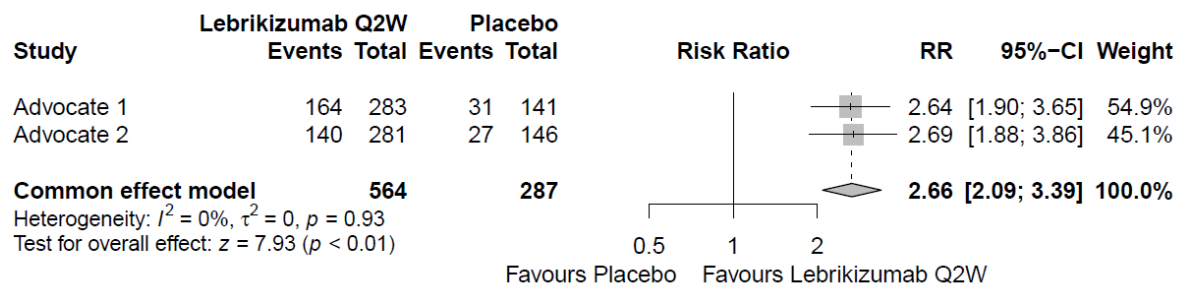


Abbildung 4-22: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (RR)

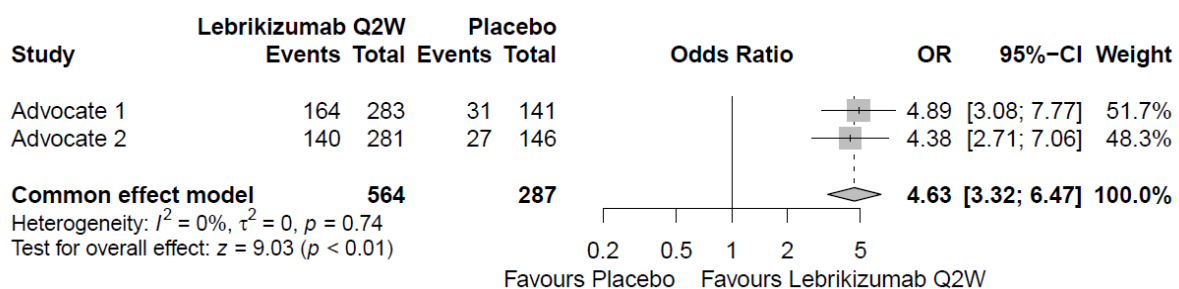


Abbildung 4-23: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (OR)

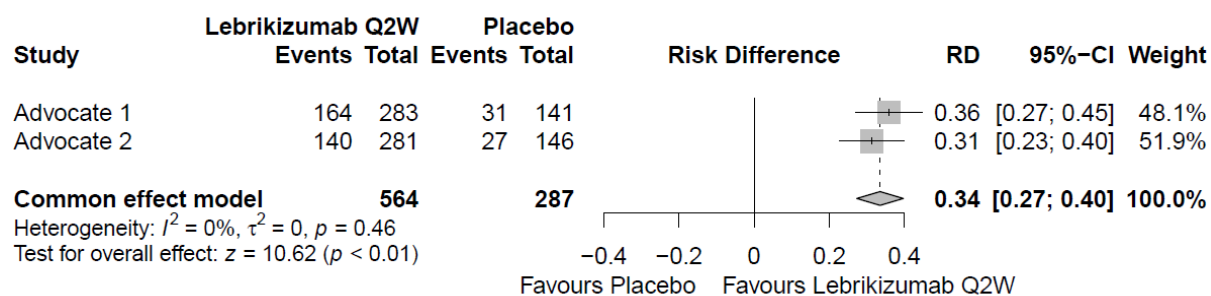


Abbildung 4-24: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt POEM – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16 (OR)

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

Veränderung des POEM zu Woche 16

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges‘ g [95-%-KI]
Hauptanalyse ^a								
ADvocate 1	205	20,902 (5,847)	-11,14 (7,105)	71	20,511 (6,331)	-4,592 (7,109)	-7,32 (0,80) [-8,897; -5,740] < 0,0001	-0,90 [-1,110; -0,688]
ADvocate 2	189	20,444 (5,548)	-9,667 (7,712)	65	21,362 (5,564)	-4,046 (6,441)	-6,04 (0,86) [-7,733; -4,345] < 0,0001	-0,68 [-0,881; -0,470]
ADhere ^b	101	19,511 (6,436)	-10,23 (7,493)	40	19,484 (6,200)	-6,325 (7,604)	-4,00 (1,15) [-6,256; -1,736] 0,0006	-0,46 [-0,755; -0,165]
KI = Konfidenzintervall; LSM = <i>Least Squares Mean</i> ; LSMD = <i>Least Squares Mean Difference</i> ; MMRM = <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> ; MW = Mittelwert, N = Anzahl ausgewertete Patienten, SD = <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD =Standardisierte Mittelwertdifferenz								
a) In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.								
b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des POEM um 11,14 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 4,59 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-34).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des POEM um 9,67 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 4,05 Punkte. Analog zu ADvocate 1 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-34).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des POEM um 10,23 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 6,33 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-34).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere POEM-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird. Bei ADvocate 1 war der Unterschied signifikant [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des POEM zu Woche 52 im Durchschnitt 13,0 Punkte im Q4W-Arm (n = 63) und 9,1 Punkte im Placebo-Arm (n = 32; p = 0,0035).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des EASI zu Woche 52 im Durchschnitt 12,5 Punkte im Q4W-Arm (n = 55) und 9,5 Punkte im Placebo-Arm (n = 28; p = 0,0931).

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.

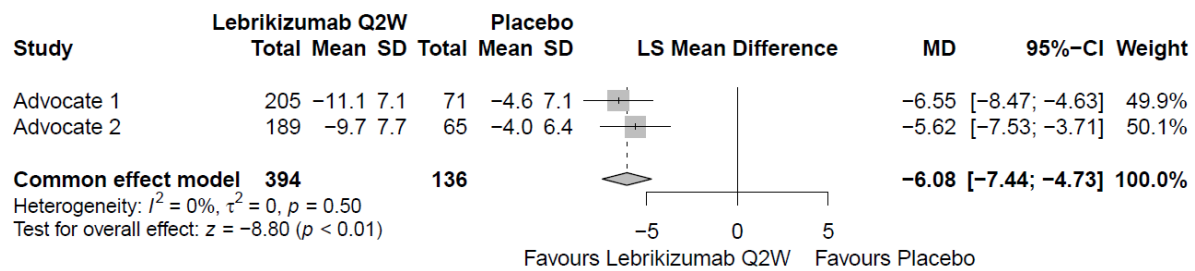


Abbildung 4-25: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

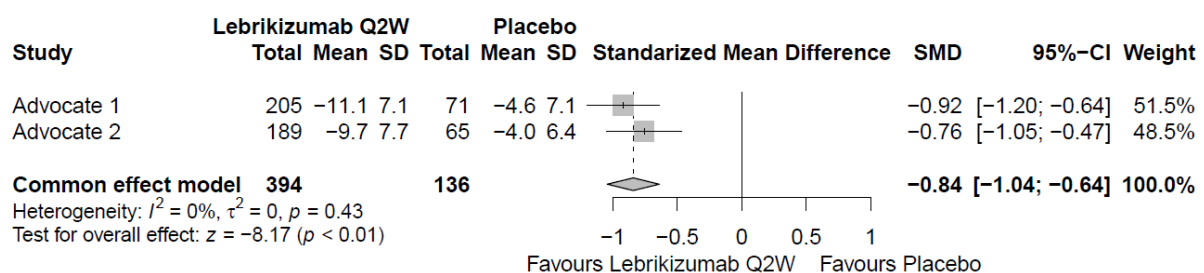


Abbildung 4-26: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g).

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 SCORAD

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des SCORAD

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Der <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> (SCORAD) ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der AD durch den Arzt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Ein SCORAD-75 gibt eine Verbesserung um 75 % gegenüber Baseline an und ein SCORAD-90 eine Verbesserung um 90 %. Der SCORAD wurde zu Baseline und Woche 16 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.4). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalyse</i> • Anteil an Patienten mit SCORAD-75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit SCORAD-90 zu Woche 16 • Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <i>Sensitivitätsanalyse</i> • Anteil an Patienten mit SCORAD-75 zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) • Anteil an Patienten mit SCORAD-90 zu Woche 16 (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und das zugehörige 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die Risikodifferenz ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD: Atopische Dermatitis; ANCOVA: Analyse der Kovarianz; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IGA: Investigator Global Assessment; LOCF: Last Observation Carried Forward; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis;	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der SCORAD wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SCORAD als niedrig eingestuft.

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

SCORAD-75 / SCORAD-90

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SCORAD-75 / SCORAD-90

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
<u>SCORAD-75</u>					
Hauptanalysen^d					
ADvocate 1	66/283 (23,32)	4/141 (2,84)	7,029 [2,628; 18,804]	10,507 [3,699; 29,843]	0,203 [0,147; 0,259]
			< 0,0001		
ADvocate 2	56/281 (19,93)	6/146 (4,11)	3,976 [1,833; 8,622]	5,781 [2,405; 13,895]	0,155 [0,986; 0,212]
			< 0,0001		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADhere ^f	37/145 (25,52)	6/66 (9,09)	2,807 [1,246; 6,322]	3,426 [1,367; 8,584]	0,164 [0,065; 0,264]
0,0056					
Sensitivitätsanalysen^e					
ADvocate 1	71/283 (25,09)	5/141 (3,55)	6,147 [2,555; 14,789]	9,191 [3,579; 23,603]	0,214 [0,155; 0,273]
0,0001					
ADvocate 2	59/281 (21,00)	7/146 (4,79)	3,593 [1,766; 7,309]	5,161 [2,285; 11,659]	0,159 [0,997; 0,218]
0,0001					
ADhere ^f	38/145 (26,21)	6/66 (9,09)	2,883 [1,282; 6,482]	3,551 [1,419; 8,887]	0,171 [0,072; 0,271]
0,0056					
SCORAD-90					
Hauptanalysen^d					
ADvocate 1	24/283 (8,48)	0/141 (0,00)	. (. ; .) ^g	. (. ; .) ^g	0,085 [0,052; 0,117]
0,0004 ^c					
ADvocate 2	22/281 (7,83)	1/146 (0,68)	8,188 [1,216; 55,116]	12,205 [1,633; 91,227]	0,0707 [0,0364; 0,105]
0,0023					
ADhere ^f	12/145 (8,28)	4/66 (6,06)	1,366 [0,458; 4,076]	1,399 [0,434; 4,511]	0,022 [-0,015; 0,095]
0,7804					
Sensitivitätsanalysen^e					
ADvocate 1	26/283 (9,19)	0/141 (0,00)	. (. ; .) ^g	. (. ; .) ^g	0,092 [0,058; 0,125]
0,0002					
ADvocate 2	22/281 (7,83)	2/146 (1,37)	4,282 [1,131; 16,209]	6,089 [1,407; 26,357]	0,064 [0,027; 0,100]
0,0070					

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADhere ^f	13/145 (8,97)	4/66 (6,06)	1,479 [0,501; 4,366]	1,527 [0,478; 4,872]	0,029 [-0,045; 0,103]
0,5916					
CHM = Cochran-Mantel-Haenszel, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Responder, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko					
a) OR und RR wurden nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet und adjustiert. OR und RR sind nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach denselben drei Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS					
g) Wert kann nicht errechnet werden					

SCORAD-75

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 23,32 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 2,84 % der Patienten im Vergleichsarm einen SCORAD-75. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-37).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 19,93 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 4,11 % der Patienten im Vergleichsarm einen SCORAD-75. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-37).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 25,52 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 9,09 % der Patienten im Vergleichsarm einen SCORAD-75. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-37).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

SCORAD-90

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 8,48 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und kein Patient im Vergleichsarm einen SCORAD-90. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-37).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 7,83 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 0,68 % der Patienten im Vergleichsarm einen SCORAD-90. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-37).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 8,28 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 6,06 % der Patienten im Vergleichsarm einen SCORAD-90. Es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-37).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

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.

SCORAD-75

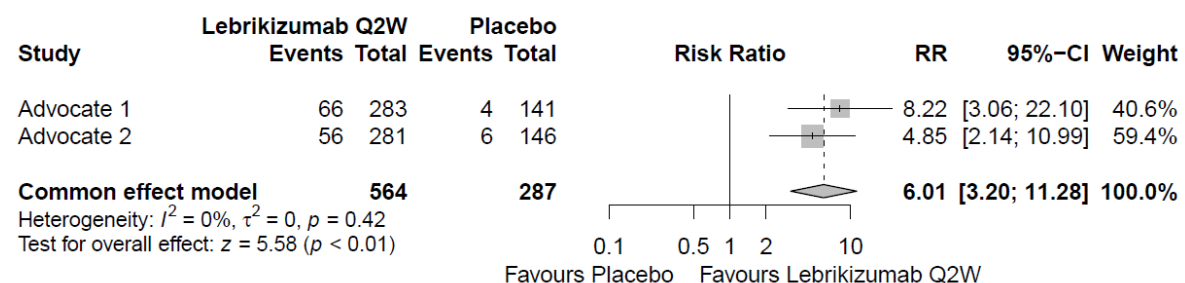


Abbildung 4-27: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (RR)

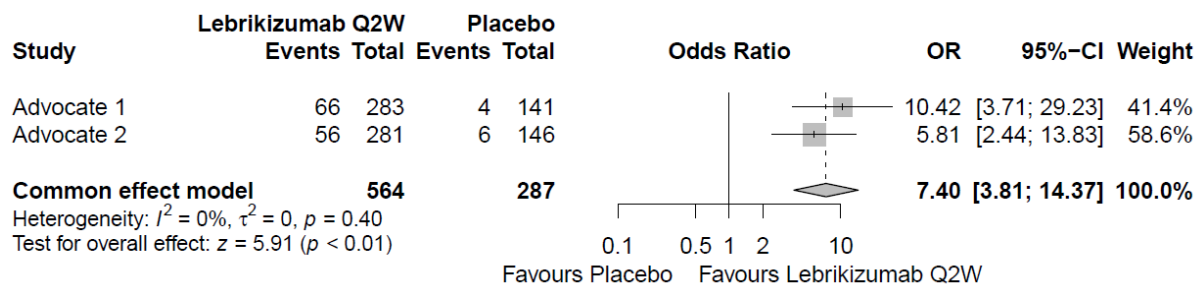


Abbildung 4-28: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (OR)

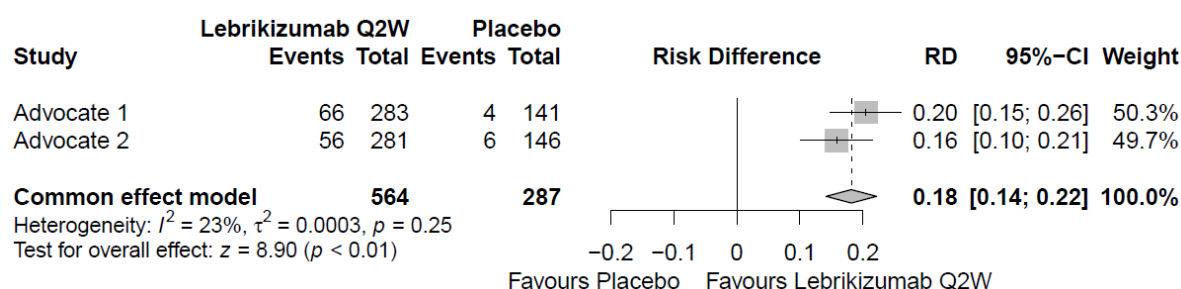


Abbildung 4-29: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-75 (RD)

SCORAD-90

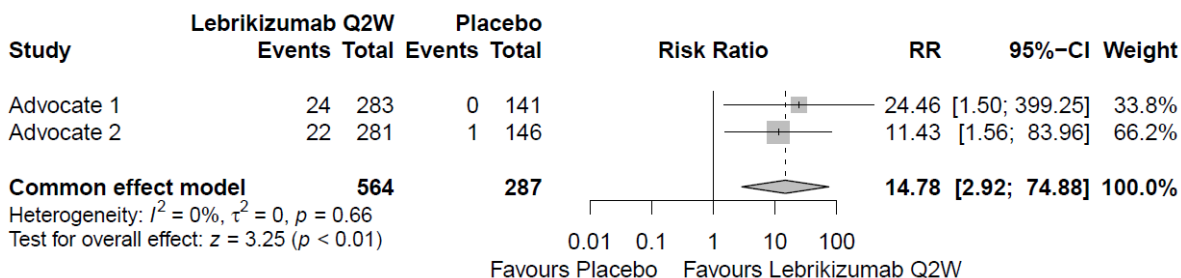


Abbildung 4-30: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (RR)

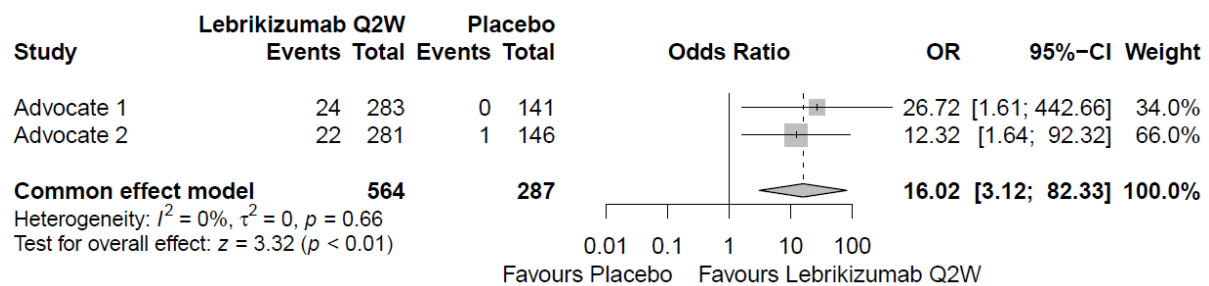


Abbildung 4-31: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (OR)

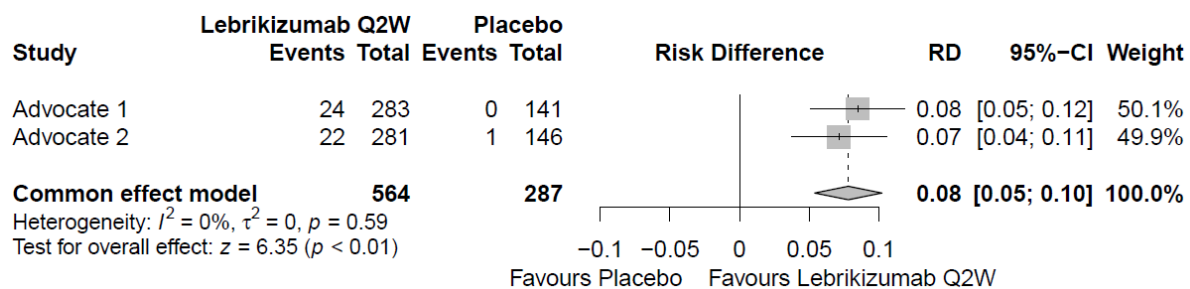


Abbildung 4-32: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Anteil an Patienten mit SCORAD-90 (RD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für den Anteil an Patienten mit SCORAD-75 sowie den Anteil an Patienten mit SCORAD-90 bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-32).

Veränderung des SCORAD zu Woche 16

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

Studie	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalyse^a								
ADvocate 1	222	65,556 (11,675)	-38,44 (19,716)	74	67,089 (12,322)	-20,70 (19,401)	-20,67 (2,15) [-24,894; -16,437] < 0,0001	-0,75 [-0,954; -0,537]
ADvocate 2	209	66,419 (12,040)	-38,92 (18,052)	73	66,138 (10,011)	-18,99 (20,251)	-19,69 (2,13) [-23,877; -15,512] < 0,0001	-0,68 [-0,881; -0,470]
ADhere ^b	144	64,964 (12,039)	-36,81 (19,576)	69	63,995 (11,510)	-23,19 (20,956)	-13,09 (2,80) [-18,605; -7,576] < 0,0001	-0,50 [-0,782; -0,206]
KI = Konfidenzintervall, LSM = <i>Least Squares Mean</i> , LSMD = <i>Least Squares Mean Difference</i> , MMRM = <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> , MW = Mittelwert, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, SD = <i>Standard Deviation</i> , SE = <i>Standard Error</i> , SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz a) Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des SCORAD um 38,44 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 20,70 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-38).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des SCORAD um 38,92 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 18,99 Punkte. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-38).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des SCORAD um 36,81 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 23,19 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-38).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere SCORAD-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des SCORAD zu Woche 52 im Durchschnitt 47,341 Punkte im Q4W-Arm (n = 62) und 42,205 Punkte im Placebo-Arm (n = 30; p = 0,4822).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des SCORAD zu Woche 52 im Durchschnitt 48,591 Punkte im Q4W-Arm (n = 53) und 45,434 Punkte im Placebo-Arm (n = 27; p = 0,3008).

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.

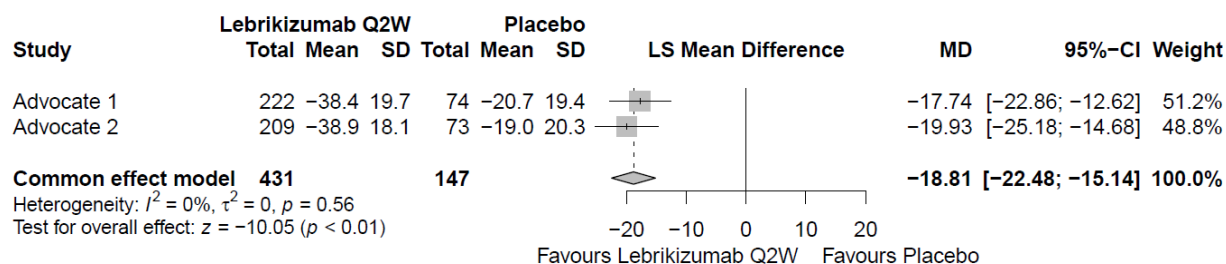


Abbildung 4-33: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

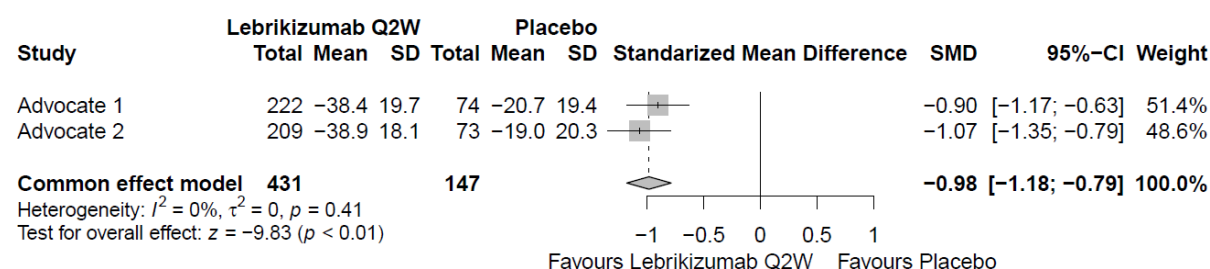


Abbildung 4-34: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt SCORAD – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.6 Pruritus-NRS-Score

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 Pruritus-NRS-Scores

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mittels <i>Pruritus Numeric Rating Scale</i> (Pruritus-NRS) bewerten die Patienten selbst den schwersten Juckreiz der vergangenen 24 Stunden auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (= "kein Juckreiz") bis 10 (= "schwerster vorstellbarer Juckreiz"). Der Pruritus-NRS wird täglich mittels elektronischen Tagebuchs ab Screening bis Woche 16 erhoben (siehe 4.2.5.2.2.6). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalyse</i> • Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des Pruritus-NRS-Score zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels MMRM <i>Sensitivitätsanalyse</i> • Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) • Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und die zugehörigen 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. RR und OR wurden adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures ; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio;	

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 der Pruritus-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Pruritus-NRS wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pruritus-NRS als niedrig eingestuft.

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

Responderanalysen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
<u>Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16</u>					
Hauptanalyse^d					
ADvocate 1	112/263 (42,59)	15/130 (11,54)	3,812 [2,292; 6,339]	5,655 [3,120, 10,247]	0,310 [0,229; 0,392]

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
			< 0,0001		
ADvocate 2	96/253 (37,94)	13/134 (9,70)	3,722 [2,175; 6,369]	5,799 [3,067; 10,964]	0,281 [0,203; 0,358]
			< 0,0001		
ADhere ^f	59/130 (45,38)	15/57 (26,32)	1,725 [1,074; 2,769]	2,327 [1,175; 4,608]	0,191 [0,048; 0,334]
			0,0153		
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	122/263 (46,39)	20/130 (15,38)	3,187 [2,054; 4,944]	4,624 [2,718; 7,867]	0,310 [0,222; 0,397]
			< 0,0001		
ADvocate 2	108/253 (42,69)	18/134 (13,43)	3,137 [1,995; 4,932]	4,764 [2,721; 8,340]	0,291 [0,206; 0,375]
			< 0,0001		
ADhere ^f	60/130 (46,15)	16/57 (28,07)	1,644 [1,043; 2,592]	2,196 [1,121; 4,305]	0,181 [0,036; 0,326]
			0,0238		
<u>Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16</u>					
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	111/244 (45,49)	15/123 (12,20)	3,894 [2,335; 6,495]	5,901 [3,234; 10,767]	0,330 [0,244; 0,416]
			< 0,0001		
ADvocate 2	93/234 (39,74)	12/122 (9,84)	3,903 [2,227; 6,843]	6,120 [3,152; 11,884]	0,296 [0,214; 0,378]
			< 0,0001		
ADhere ^f	58/124 (46,77)	14/53 (26,42)	1,771 [1,088; 2,882]	2,448 [1,209; 4,956]	0,204 [0,056; 0,351]
			0,0126		
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	121/244 (49,59)	20/123 (16,26)	3,269 [2,105; 5,076]	4,884 [2,849; 8,374]	0,332 [0,240; 0,424]
			< 0,0001		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADvocate 2	105/234 (44,87)	17/122 (13,93)	3,244 [2,033; 5,176]	4,957 [2,780; 8,841]	0,307 [0,218; 0,397]
			< 0.0001		
ADhere ^f	59/124 (47,58)	15/53 (28,30)	1,681 [1,054; 2,681]	2,300 [1,149; 4,602]	0,193 [0,043; 0,343]
			0,0200		
CHM = Cochran-Mantel-Haenszel, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Responder, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko					
a) OR, RR und 95-%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD ist nach denselben drei Stratifizierungsfaktoren adjustiert.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS.					

ADvocate 1

Die Hauptanalyse zeigt, dass bezogen auf Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline zu Woche 16 42,59 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,54 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um ≥ 4 Punkte erreichen. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lebrikizumab.

Bezogen auf Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline ergibt sich ein ähnliches Bild: 45,49 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 12,20 % der Patienten im Vergleichsarm erreichen zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

ADvocate 2

Die Hauptanalyse zeigt, dass bezogen auf Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline zu Woche 16 37,94 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 9,70 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte erreichen. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

Bezogen auf Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline ergibt sich ein ähnliches Bild: 39,74 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 9,84 % der Patienten im Vergleichsarm

erreichen zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

ADhere

Die Hauptanalyse zeigt, dass bezogen auf Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline zu Woche 16 45,38 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 26,32 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline erreichen. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS.

Bezogen auf die Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline ergibt sich ein ähnliches Bild: 46,77 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 26,42 % der Patienten im Vergleichsarm erreichen zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Markov Chain Monte Carlo Multiple Imputation* (MCMC-MI) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass der Endpunkt Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte und Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 häufiger im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten, die zu Woche 16 Responder dieses Endpunkts waren, erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 haben 80,4 % der Patienten in Q4W (n = 29) und 65,4 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 17) einen Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline erreicht (p = 0,2683). Beim Endpunkt Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte sind es 83,3 % der Patienten im Q4W-Arm (n = 28) und 65,4 % im Placebo-Arm (n = 17), die den Endpunkt erreichen (p = 0,1854).

In ADvocate 2 haben 84,7 % der Patienten in Q4W (n = 53) und 72,0 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 27) einen Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline erreicht (p = 0,2382). Beim Endpunkt Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte sind es 87,4 % der Patienten im Q4W-Arm (n = 34) und 67,6 % im Placebo-Arm (n = 11), die den Endpunkt erreichen (p = 0,1797).

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.

Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16

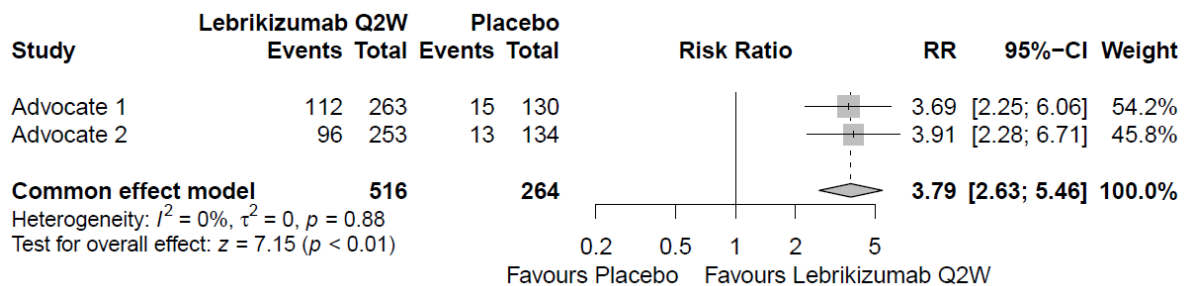


Abbildung 4-35: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR)

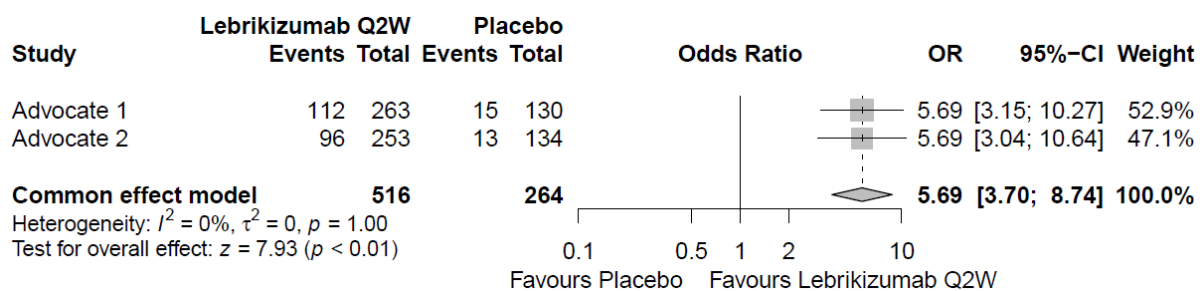


Abbildung 4-36: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)

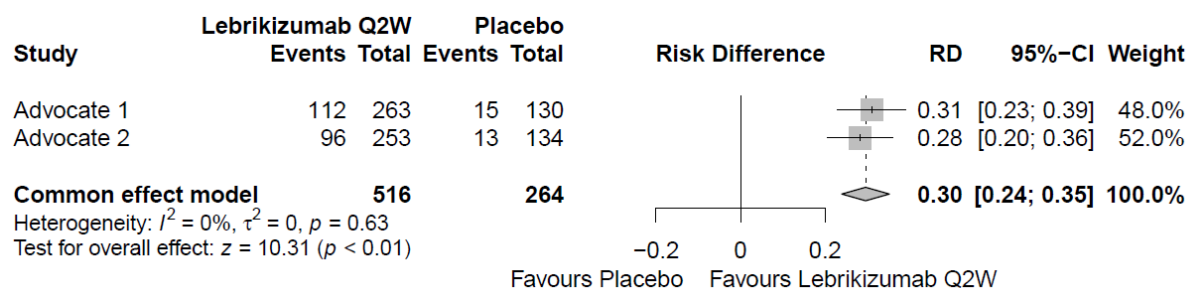


Abbildung 4-37: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)

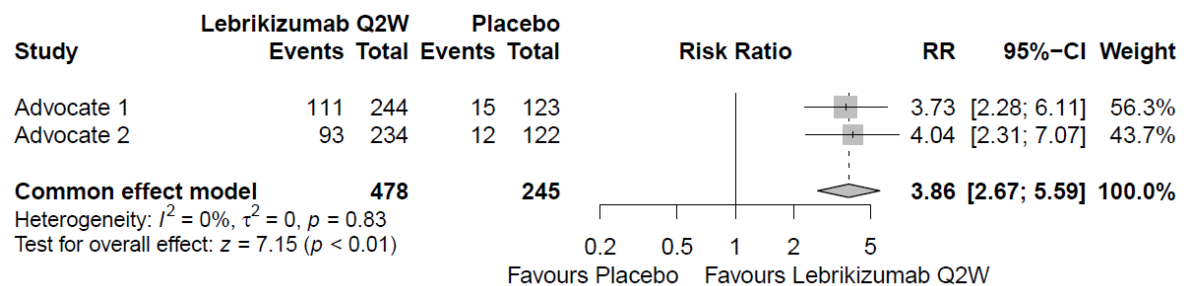
Pruritus-NRS-Score ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 16

Abbildung 4-38: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR)

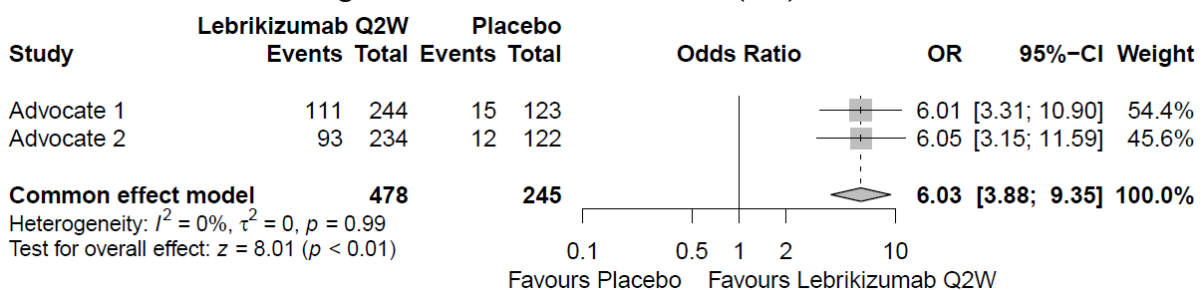


Abbildung 4-39: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)

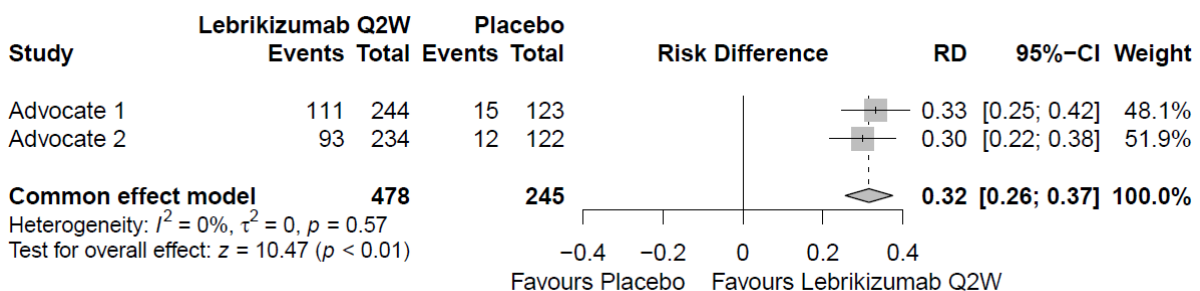


Abbildung 4-40: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)

Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 ergibt die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 bzw. ≥ 5 zu Baseline ein einheitliches Bild: Bei gleichgerichteten Effekten zeigt sich jeweils eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzel-

studien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-35 bis Abbildung 4-40).

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

Veränderung des Pruritus-NRS-Scores zu Woche 16

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score aus RCT mit dem bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

Lebrikizumab				Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE) ^b	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE) ^c	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalyse^a								
ADvocate 1	221	7,244 (1,905)	-3,914 (2,501)	77	7,255 (1,700)	-1,769 (2,381)	-2,31 (0,28) [-2,860; -1,756] < 0,0001	-0,83 [-1,035; -0,616]
ADvocate 2	204	7,098 (1,918)	-3,534 (2,639)	69	7,152 (1,868)	-1,338 (2,266)	-2,02 (0,29) [-2,591; -1,453] < 0,0001	-0,69 [-0,894; -0,483]
ADhere ^b	113	7,270 (1,781)	-3,991 (2,308)	45	6,787 (1,975)	-2,704 (2,443)	-0,99 (0,40) [-1,769; -0,203] 0,0139	-0,34 [-0,635; -0,048]
KI = Konfidenzintervall, LSM = <i>Least Squares Mean</i> , LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> , MMRM = <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> , MW = Mittelwert, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, SD = <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz a) In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein. b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS.								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um 3,914 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 1,769 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-42).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um 3,534 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 1,338 Punkte. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-42).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des Pruritus-NRS-Scores um 3,991 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 2,704 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-42).

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.

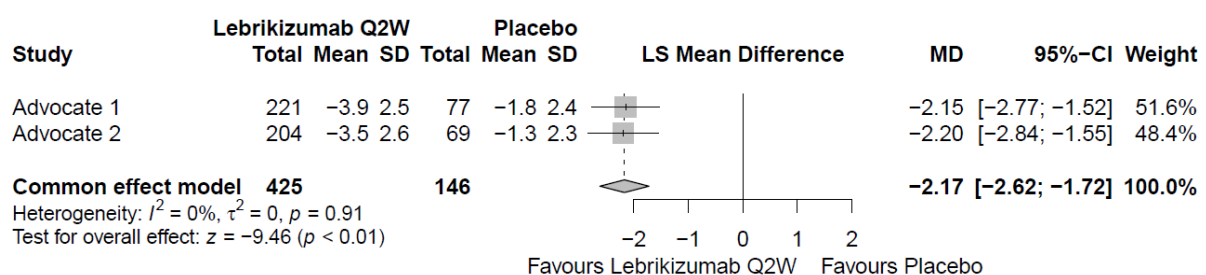


Abbildung 4-41: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

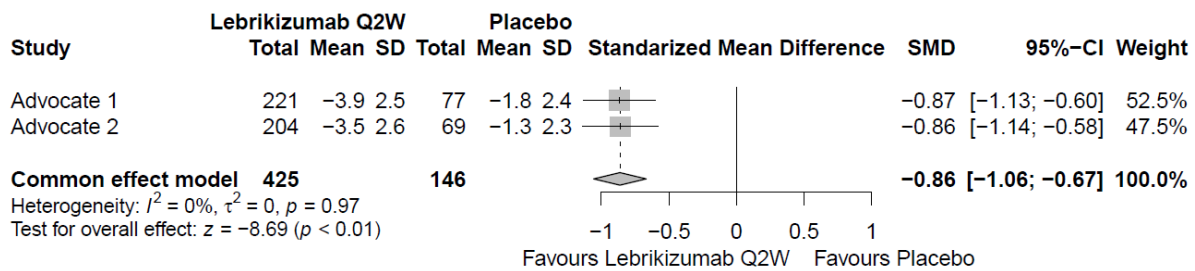


Abbildung 4-42: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des Pruritus-NRS-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.7 Sleep-Loss-Score

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Sleep-Loss-Scores

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mit Hilfe des Sleep-Loss-Scores bewerteten die Patienten selbst ihre Schlafstörungen in Bezug auf die vergangene Nacht auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 (= „keine Schlafstörung“) bis 4 (= „kann überhaupt nicht schlafen“). der Sleep-Loss-Score wurde zum Screening, zu Baseline und danach, in Bezug auf die Induktionsphase, täglich bis einschließlich Woche 16 mittels elektronischen Patiententagebuchs erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.7). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalyse</i> • Anteil der Patienten mit <i>Sleep-Loss-Score</i> ≥ 2 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des Sleep-Loss-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels MMRM <i>Sensitivitätsanalyse</i> • Anteil der Patienten mit <i>Sleep-Loss-Score</i> ≥ 2 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und die zugehörigen 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sleep-Loss-Score 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Sleep-Loss-Score wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Sleep-Loss-Score als niedrig eingestuft.

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

Responderanalyse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	73/195 (37,44)	4/91 (4,40)	8,117 [3,079; 21,400]	13,433 [4,703; 38,372]	0,333 [0,253; 0,414]
< 0,0001					
ADvocate 2	44/161 (27,33)	6/97 (6,19)	3,491 [1,625; 7,502]	5,178 [2,113; 12,689]	0,203 [0,117; 0,288]

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	RD ^b [95%-KI]
			p-Wert ^c		
			< 0,0001		
ADhere ^f	27/88 (30,68)	4/34 (11,76)	2,608 [0,986; 6,898]	3,320 [1,065; 10,353]	0,189 [0,044; 0,334]
0,0371					
Sensitivitätsanalyse^e					
ADvocate 1	79/195 (40,51)	8/91 (8,79)	4,657 [2,326; 9,327]	7,183 [3,266; 15,794]	0,321 [0,230; 0,412]
< 0,0001					
ADvocate 2	53/161 (32,92)	11/97 (11,34)	2,474 [1,405; 4,357]	3,453 [1,706; 6,990]	0,203 [0,104; 0,302]
0,0003					
ADhere ^f	29/88 (32,95)	5/34 (14,71)	2,241 [0,946; 5,310]	2,851 [1,000; 8,131]	0,183 [0,028; 0,337]
0,0463					
AD: Atopische Dermatitis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Rist Ratio					
a) OR, RR und 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode, OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach denselben drei Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS					

ADvocate 1

Bezogen auf Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline erreichen 37,44 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 4,40 % der Patienten im Vergleichsarm zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-45).

ADvocate 2

Bezogen auf Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline erreichen 27,33 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 6,19 % der Patienten im Vergleichsarm zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte. Analog zu ADvocate 1 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-45).

ADhere

Bezogen auf Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline erreichen 30,68 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 11,76 % der Patienten im Vergleichsarm zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-45).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Non-Responder-Imputation* (NRI) ausgewertet wurden, zeigen, dass der Endpunkt Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 häufiger im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten, die zu Woche 16 Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte Responder waren, erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 haben zu Woche 52 41,7 % der Patienten in Q4W (n = 36) und 28,6 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 21) einen Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte erreicht (p = 0,3669).

In ADvocate 2 haben zu Woche 52 50,0 % der Patienten in Q4W (n = 28) und 43,8 % der Patienten im Placebo-Arm (n = 16) einen Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte erreicht (p = 0,7986).

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.

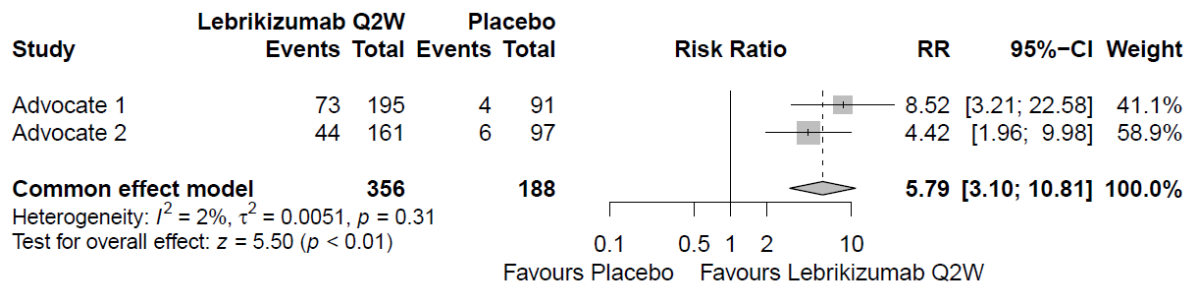


Abbildung 4-43: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (RR)

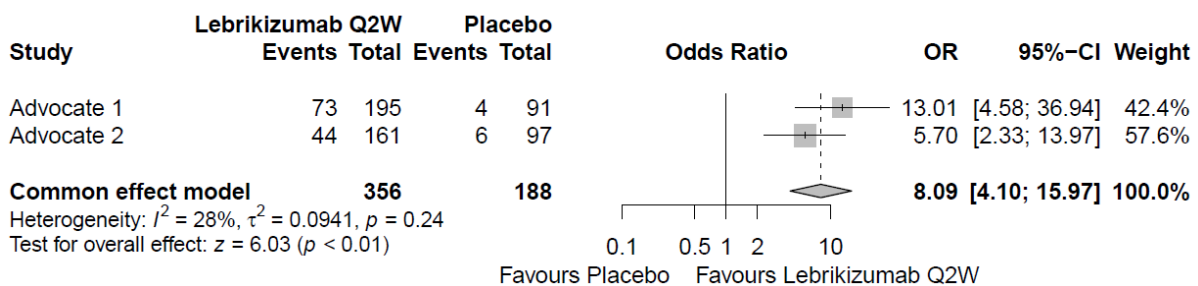


Abbildung 4-44: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (OR)

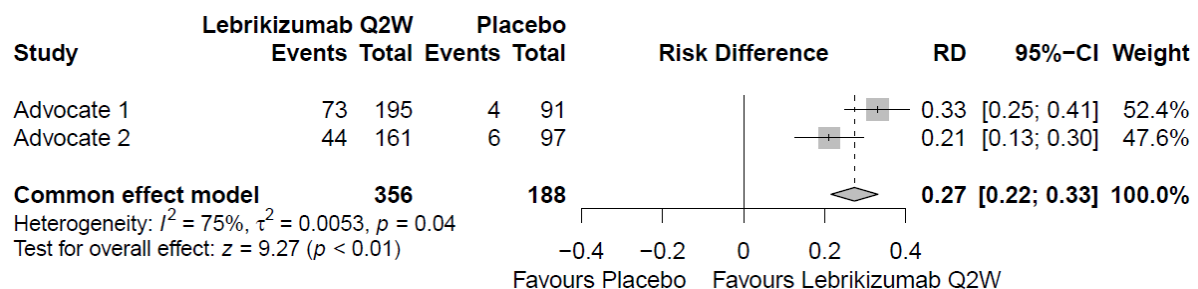


Abbildung 4-45: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 (RD)

Für den Anteil der Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 ergibt die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 bei gleichgerichteten Effekten zeigt eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter

Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-43, Abbildung 4-44 und Abbildung 4-48).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Veränderung des Sleep-Loss-Scores zu Woche 16

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Sleep-Loss-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

Lebrikizumab				Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
Hauptanalyse^a								
ADvocate 1	219	2,319 (0,974)	-1,386 (1,046)	77	2,279 (1,009)	-0,627 (0,916)	-0,79 (0,11) [-1,002; -0,569] < 0,0001	-0,70 [-0,908; -0,493]
ADvocate 2	203	2,181 (0,935)	-1,264 (0,948)	69	2,224 (0,905)	-0,504 (0,985)	-0,66 (0,11) [-0,870; -0,446] < 0,0001	-0,58 [-0,782; -0,374]
ADhere ^b	113	2,095 (0,858)	-1,266 (0,932)	45	1,927 (0,868)	-0,835 (0,810)	-0,28 (0,13) [-0,540; -0,010] 0,0421	-0,27 [-0,565; 0,021]
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures ; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; a) Das MMRM berücksichtigt Behandlung, Baseline-Wert, Besuch, Interaktionswert zu Baseline und je Besuch, Interaktion der Behandlung je Besuch, Region (US, Europa und Rest der Welt), Alter (Patienten < 18 und ≥ 18 Jahre) sowie Krankheitsschwere zu Baseline (IGA 3, IGA 4). b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um 1,386 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 0,627 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Tabelle 4-46).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um 1,264 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 0,504 Punkte. Analog zu ADvocate 1 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Tabelle 4-46).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um 1,266 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 0,835 Punkte. Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Tabelle 4-46).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere *Sleep-Loss-Score*-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des *Sleep-Loss-Score* zu Woche 52 im Durchschnitt 1,61 Punkte im Q4W-Arm (n = 63) und 1,59 Punkte im Placebo-Arm (n = 32; p = 0,9204).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des *Sleep-Loss-Score* zu Woche 52 im Durchschnitt 1,45 Punkte im Q4W-Arm (n = 55) und 1,26 Punkte im Placebo-Arm (n = 28; p = 0,3531).

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.

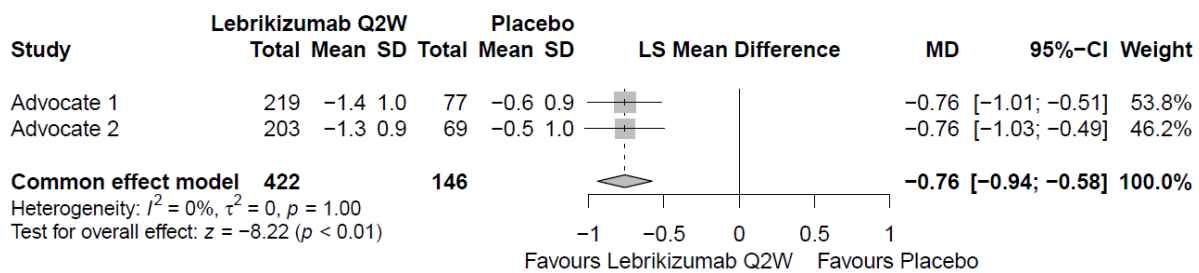


Abbildung 4-46: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

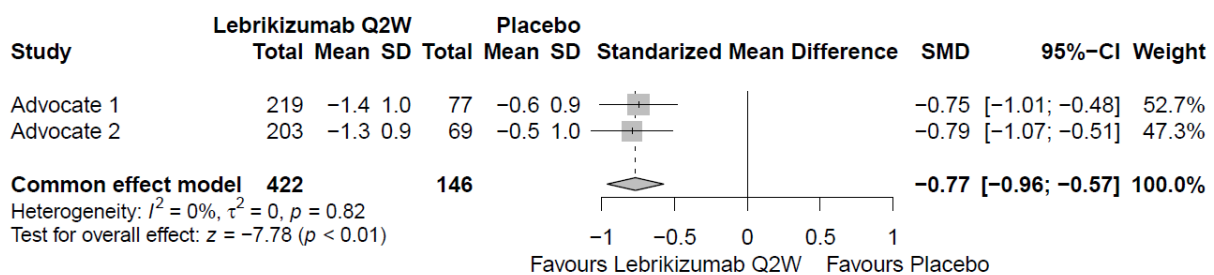


Abbildung 4-47: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sleep-Loss-Score – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des Sleep-Loss-Scores zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.8 PROMIS

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des PROMIS

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	PROMIS (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>) ist eine Reihe von personenzentrierten Instrumenten zur Bewertung und Überwachung der körperlichen, geistigen und sozialen Gesundheit von Erwachsenen und Kindern. Die PROMIS-Fragebögen „Angst“ und „Depression“ wurden von den Patienten zu Baseline und zu Woche 16 ausgefüllt. Die Antworten beziehen sich jeweils auf die letzten 7 Tage (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.8). Beide Versionen beider Fragebögen beinhalten acht Fragen und ergeben einem Maximalscore von je 40 Punkten (größte messbare Angst / Depression in den vergangenen 7 Tagen). Jugendliche unter 18 Jahren erhalten dem Alter angepasste Versionen des Fragebogens. <u>Darstellung im Dossier</u> <u>Hauptanalysen</u> • Veränderung des PROMIS-Angst-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre) mittels ANCOVA • Veränderung des PROMIS-Angst-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline (Patienten ≥ 18 Jahre) mittels ANCOVA • Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre) mittels ANCOVA • Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline (Patienten ≥ 18 Jahre) mittels ANCOVA <u>Auswertung</u> Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD: Atopische Dermatitis; ANCOVA: Analyse der Kovarianz; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; PROMIS: <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>; RD: <i>Risk difference</i>; RR: Risk Ratio	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PROMIS (Angst-Score und Depressions-Score) 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der PROMIS-Angst-Score und der PROMIS-Depressions-Score wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PROMIS als niedrig eingestuft.

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

PROMIS-Angst-Score

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Angst-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline

Lebrikizumab				Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalysen^a								
PROMIS-Angst-Score (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)								
ADvocate 1	34	52,011 (9,352)	-5,009 (12,233)	12	53,633 (12,674)	-6,033 (12,326)	-1,07 (2,92) [-6,929; 4,795] 0,7162	-0,10 [-0,665; 0,472]
ADvocate 2	22	49,927 (11,537)	-2,209 (13,026)	9	52,218 (13,346)	2,811 (4,876)	-2,63 (2,42) [-7,518; 2,249] 0,2823	-0,31 [-0,910; 0,299]
ADhere ^b	16	48,813 (12,422)	-1,725 (7,839)	9	49,615 (12,447)	-7,089 (14,604)	3,42 (3,82) [-4,543; 11,390] 0,3807	0,26 [-0,381; 0,893]
PROMIS-Angst-Score (Patienten ≥ 18 Jahre)								
ADvocate 1	197	52,880 (10,122)	-4,662 (8,940)	62	54,299 (9,347)	-1,882 (8,533)	-3,22 (0,78) [-4,758; -1,685] 0,0001	-0,44 [-0,661; -0,223]
ADvocate 2	186	54,388 (8,905)	-4,050 (8,338)	65	54,979 (10,45)	-1,189 (7,008)	-2,60 (0,70) [-3,983; -1,224] 0,0002	-0,39 [-0,605; -0,176]

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

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
ADhere ^b	74	53,244 (10,310)	-3,519 (8,982)	26	51,341 (8,846)	-0,562 (9,974)	-1,44 (2,03) [-5,477; 2,600] 0,4812	-0,10 [-0,425; 0,234]

ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LSM: *Least Squares Mean*; LSMD: *Least Squares Mean Difference*; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: *Standard Error*; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

- a) Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
- b) AD: Atopische Dermatitis; ANCOVA: Analyse der Kovarianz;

ADvocate 1

Für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores ergibt sich zu Woche 16 für Patienten < 18 Jahre ein nicht statistisch relevanter numerischer Nachteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo.

Für Patienten ≥ 18 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Die Patienten im Lebrikizumab-Arm verbesserten sich um durchschnittlich 4,662 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm um durchschnittlich 1,882 Punkte (siehe Tabelle 4-49).

ADvocate 2

Für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores ergibt sich zu Woche 16 für Patienten < 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo.

Für Patienten ≥ 18 Jahre ergibt sich analog zu ADvocate 1 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Die Patienten im Lebrikizumab-Arm verbesserten sich um durchschnittlich 4,050 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm um durchschnittlich 1,189 Punkte (siehe Tabelle 4-49).

ADhere

Für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores ergibt sich zu Woche 16 für Patienten < 18 Jahre ein nicht relevanter numerischer Nachteil für Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS. Bei Patienten ≥ 18 Jahre ergibt sich ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-49).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass bei Erwachsenen eine größere PROMIS Angst-Score Verbesserung bei Erwachsenen und Jugendlichen gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des PROMIS Angst-Score bei Erwachsenen zu Woche 52 im Durchschnitt 5,03 Punkte im Q4W-Arm ($n = 53$) und 4,82 Punkte im Placebo-Arm ($n = 28$; $p = 0,9204$). In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des PROMIS Angst-Score bei Jugendlichen zu Woche 52 im Durchschnitt 6,09 Punkte im Q4W-Arm ($n = 10$) und 1,48 Punkte im Placebo-Arm ($n = 3$; $p = 0,6390$).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des PROMIS Angst-Score zu Woche 52 bei Erwachsenen im Durchschnitt 5,49 Punkte im Q4W-Arm ($n = 47$) und 4,83 Punkte im Placebo-Arm ($n = 23$; $p = 0,7484$). In ADvocate 2 betrug die Verschlechterung des PROMIS Angst-Score zu Woche 52 bei Jugendlichen im Durchschnitt 2,09 Punkte im Q4W-Arm ($n = 7$) und Verbesserung um 1,59 Punkte im Placebo-Arm ($n = 5$; $p = 0,5761$).

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.

Patienten < 18 Jahre

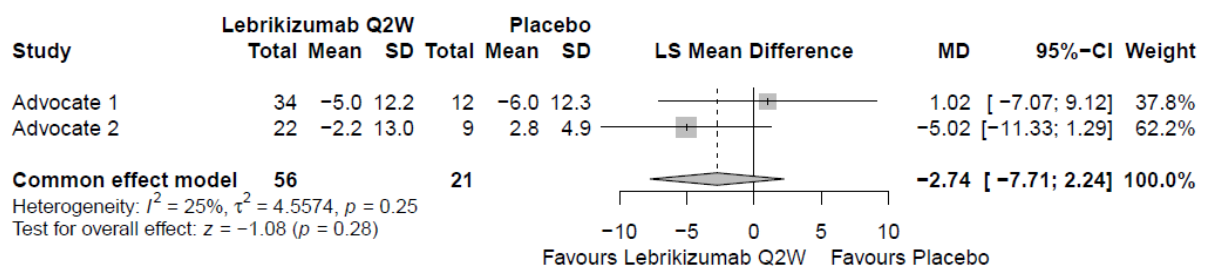


Abbildung 4-48: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

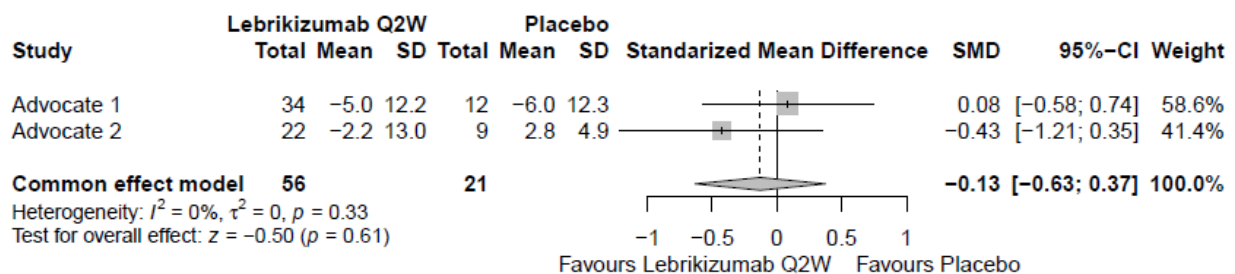


Abbildung 4-49: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

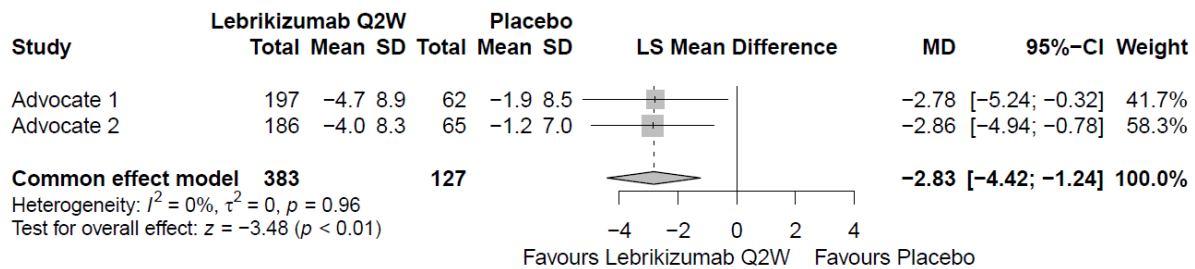
Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre

Abbildung 4-50: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

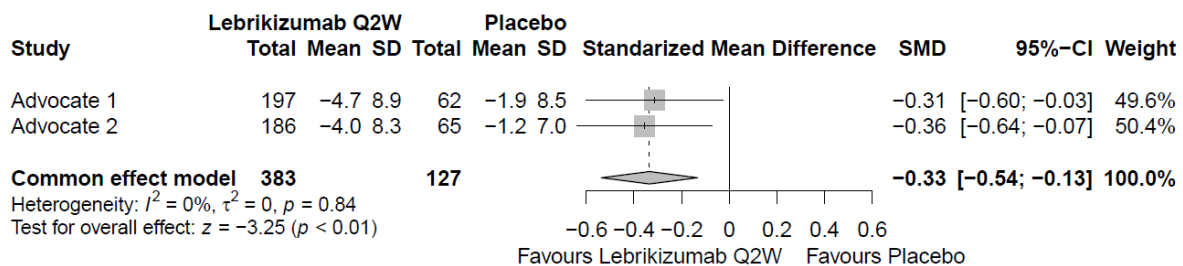


Abbildung 4-51: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des PROMIS-Angst-Scores zu Woche 16 sowohl für Patienten < 18 Jahre als auch für Patienten ≥ 18 Jahre bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage.

Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich für Patienten < 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab und für Patienten ≥ 18 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-51).

PROMIS-Depressions-Score

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Depressions-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline

Lebrikizumab ^a				Placebo ^a			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD) ^b	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD) ^b	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalysen^a								
PROMIS-Depressions-Score (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)								
ADvocate 1	34	52,519 (9,756)	-5,318 (11,482)	12	55,806 (13,846)	-2,467 (10,208)	-4,51 (2,60) [-9,729; 0,717] 0,0893	-0,47 [-1,035; 0,115]
ADvocate 2	22	49,550 (11,169)	-1,136 (8,100)	9	52,876 (11,723)	0,500 (12,944)	-1,15 (2,37) [-5,934; 3,639] 0,6308	-0,14 [-0,738; 0,466]
ADhere ^b	16	48,897 (10,421)	-1,269 (10,202)	9	50,477 (15,104)	-8,800 (13,425)	4,91 (4,14) [-3,719; 13,544] 0,2490	0,34 [-0,300; 0,978]
PROMIS-Depressions-Score (Patienten ≥ 18 Jahre)								
ADvocate 1	197	49,769 (9,967)	-3,807 (8,091)	62	50,010 (9,246)	0,916 (7,817)	-2,68 (0,69) [-4,035; -1,328] 0,0001	-0,42 [-0,636; -0,198]

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

	Lebrikizumab ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD) ^b	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD) ^b	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
ADvocate 2	186	51,264 (9,203)	-3,217 (7,362)	64	51,196 (10,407)	0,253 (7,579)	-2,54 (0,64) [-3,805; -1,275] < 0,0001	-0,42 [-0,630; -0,201]
ADhere ^b	74	49,855 (10,147)	-2,216 (7,363)	26	47,825 (9,448)	-0,415 (7,633)	-1,14 (1,64) [-4,403; 2,115] 0,4875	-0,09 [-0,423; 0,236]
ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz a) Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. b) AD: Atopische Dermatitis; ANCOVA: Analyse der Kovarianz;								

ADvocate 1

Für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores ergibt sich zu Woche 16 für Patienten < 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo.

Für Patienten ≥ 18 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Die Patienten im Lebrikizumab-Arm verbesserten sich um durchschnittlich 3,807 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm um durchschnittlich 0,916 Punkte (siehe Tabelle 4-50).

ADvocate 2

Für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores ergibt sich zu Woche 16 für Patienten < 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo.

Für Patienten ≥ 18 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Die Patienten im Lebrikizumab-Arm verbesserten sich um durchschnittlich 3,217 Punkte und die Patienten im Vergleichsarm um durchschnittlich 0,253 Punkte (siehe Tabelle 4-50).

ADhere

Für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores ergibt sich zu Woche 16 sowohl für Patienten < 18 Jahre als auch für Patienten ≥ 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-50).

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.

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass bei Erwachsenen eine größere PROMIS-Depression-Score Verbesserung bei Erwachsenen und Jugendlichen gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des PROMIS-Depressions-Scores bei Erwachsenen zu Woche 52 im Durchschnitt 4,71 Punkte im Q4W-Arm ($n = 53$) und 4,25 Punkte im Placebo-Arm ($n = 28$; $p = 0,7581$). In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des PROMIS Depression-Score bei Jugendlichen zu Woche 52 im Durchschnitt 6,01 Punkte im Q4W-Arm ($n = 10$) und 9,36 Punkte im Placebo-Arm ($n = 3$; $p = 0,6607$).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des PROMIS-Depression-Scores zu Woche 52 bei Erwachsenen im Durchschnitt 5,37 Punkte im Q4W-Arm (n = 47) und 3,25 Punkte im Placebo-Arm (n = 23; p = 0,2767). In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des PROMIS Depression-Score zu Woche 52 bei Jugendlichen im Durchschnitt 2,26 Punkte im Q4W-Arm (n = 7) und um 7,49 Punkte im Placebo-Arm (n = 5; p = 0,2766).

Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre

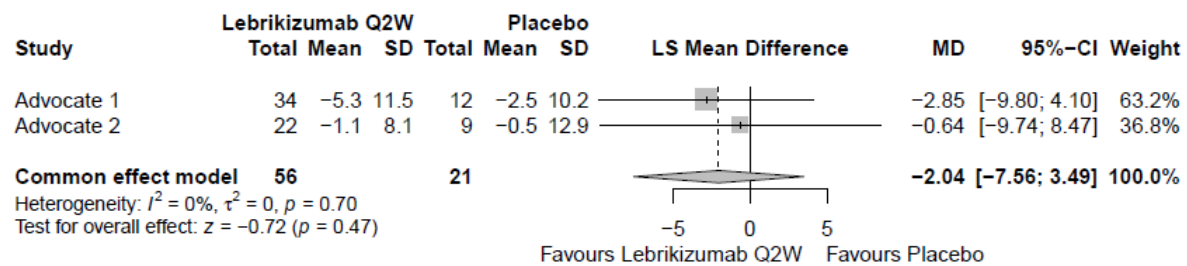


Abbildung 4-52: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

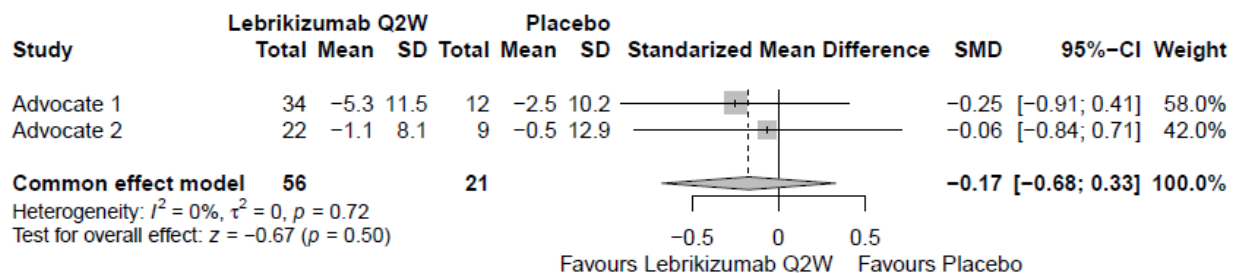


Abbildung 4-53: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten < 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

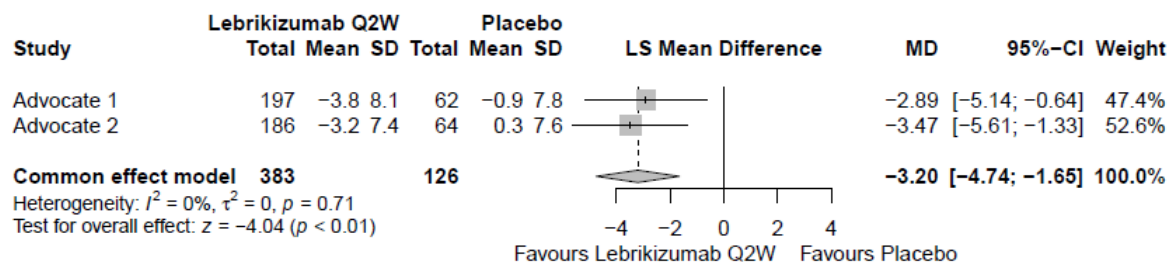
Patienten ≥ 18 Jahre

Abbildung 4-54: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

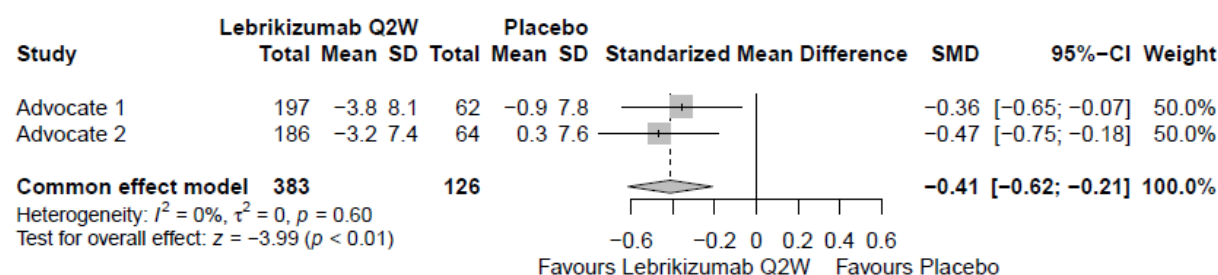


Abbildung 4-55: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für die Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre) zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des PROMIS-Depression-Scores zu Woche 16 sowohl für Patienten < 18 Jahre als auch für Patienten ≥ 18 Jahre bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage.

Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich für Patienten < 18 Jahre ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab und für Patienten ≥ 18 Jahre ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-52 bis Abbildung 4-54).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.9 EQ-5D-5L VAS

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung der EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Mittels EQ-5D-5L VAS berichten die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Die Skala reicht von 0 (= „schlechtester denkbare Gesundheitszustand“) bis 100 (= „bester denkbare Gesundheitszustand“). Die EQ-5D-5L VAS wird zu Baseline und zu Woche 16 erhoben. <u>Darstellung im Dossier</u> <u>Hauptanalysen</u> • Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des EQ-5D VAS zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <u>Sensitivitätsanalyse</u> • Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline (Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation) <u>Auswertung</u> OR, RR und 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
ADhere	Operationalisierung, Darstellung im Dossier und Auswertung erfolgten analog zu den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD: Atopische Dermatitis; ANCOVA: Analyse der Kovarianz;; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: <i>Risk difference</i>; RR: Risk Ratio; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die EQ-5D-5L VAS wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
Hauptanalysen ^d					
ADvocate 1	86/283 (30,39)	16/141 (11,35)	2,593 [1,590; 4,228]	3,483 [1,940; 6,251]	0,190 [0,116; 0,265]
			< 0,0001		
ADvocate 2	73/281 (25,98)	15/146 (10,27)	2,203 [1,367; 3,550]	2,950 [1,610; 5,404]	0,146 [0,075; 0,216]
			0,0003		

ADhere ^f	39/145 (26,90)	13/66 (19,70)	1,366 [0,783; 2,381]	1,500 [0,738; 3,048]	0,072 [-0,048; 0,192]
Sensitivitätsanalysen ^e					
ADvocate 1	97/283 (34,28)	27/141 (19,15)	1,804 [1,237; 2,631]	2,245 [1,374; 3,668]	0,152 [0,0678; 0,237]
ADvocate 2	96/281 (34,16)	29/146 (19,86)	1,614 [1,143; 2,280]	2,001 [1,234; 3,245]	0,129 [0,045; 0,213]
ADhere ^f	40/145 (27,59)	15/66 (22,73)	1,214 [0,724; 2,036]	1,295 [0,655; 2,560]	0,049 [-0,076; 0,173]
AD: Atopische Dermatitis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Rist Ratio a) OR, RR und 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). b) RD adjustiert nach denselben drei Stratifizierungsfaktoren. c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet. d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet. e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt. f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarme zusätzlich TCS					

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 30,39 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,35 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um ≥15 Punkte gegenüber Baseline. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-53).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 25,98 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 10,27 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um ≥15 Punkte gegenüber Baseline. Analog zu ADvocate 1 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-53).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen, bezogen auf die Hauptanalyse, 26,90 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung des EQ-5D-5L

VAS um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-53).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

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.

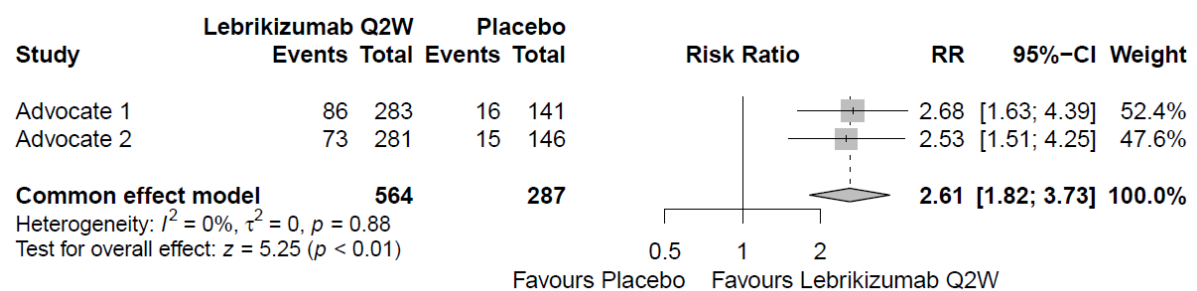


Abbildung 4-56: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (RR)

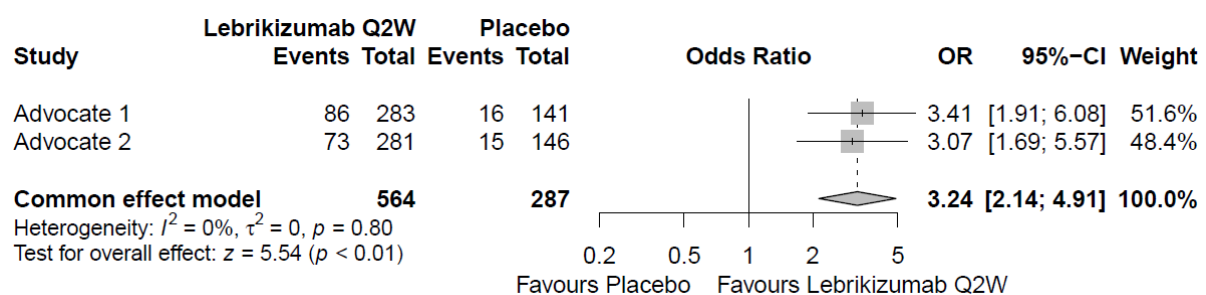


Abbildung 4-57: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (OR)

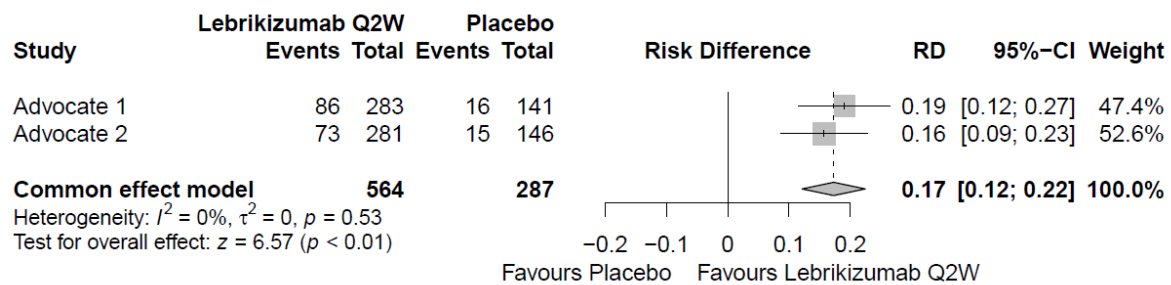


Abbildung 4-58: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 (RD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-58).

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

Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 16

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

Lebrikizumab				Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Hauptanalyse^a								
ADvocate 1	232	68,199 (21,990)	12,198 (22,462)	74	66,993 (22,233)	4,649 (24,547)	8,20 (1,63) [4,992; 11,414] < 0,0001	0,39 [0,185; 0,593]
ADvocate 2	209	66,726 (20,711)	10,177 (22,006)	74	68,621 (21,618)	5,500 (18,744)	4,23 (1,59) [1,110; 7,355] 0,0080	0,20 [-0,006; 0,395]
ADhere ^b	126	72,664 (18,877)	8,587 (19,345)	53	72,800 (22,307)	5,000 (23,855)	3,25 (2,64) [-1,961; 8,457] 0,2201	0,14 [-0,148; 0,436]
ANCOVA: Analyse der Kovarianz; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LSM: <i>Least Squares Mean</i> ; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i> ; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz								
a) Die ANCOVA berücksichtigt Behandlung, Baselinewert und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.								
b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarme zusätzlich TCS.								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 12,198 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 4,649 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-54).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 10,177 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 5,500 Punkte. Analog zu ADvocate 1 ist der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab statistisch signifikant und (siehe Tabelle 4-54).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm eine durchschnittliche Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 8,587 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 5,000 Punkte. Es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-54).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere EQ-5D-5L VAS-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird. Bei ADvocate 2 war der Unterschied signifikant [10, 30].

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des EQ-5D-5L VAS zu Woche 52 im Durchschnitt 14,2 Punkte im Q4W-Arm (n = 63) und 13,4 Punkte im Placebo-Arm (n = 32; p = 0,7630).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des EQ-5D-5L VAS zu Woche 52 im Durchschnitt 16,7 Punkte im Q4W-Arm (n = 55) und 8,9 Punkte im Placebo-Arm (n = 28; p = 0,0163).

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.

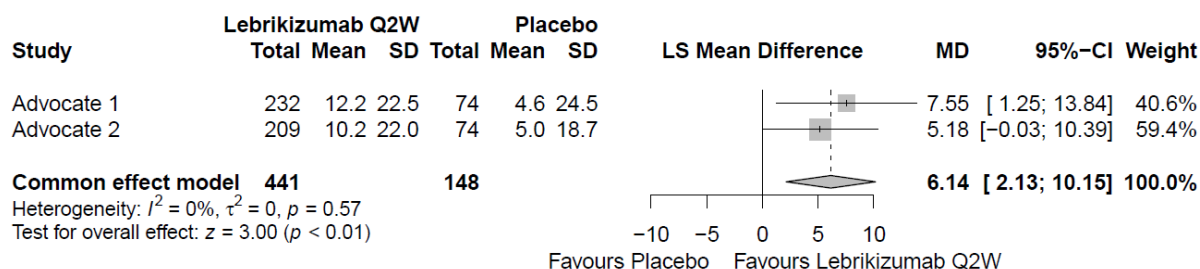


Abbildung 4-59: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (LSMD)

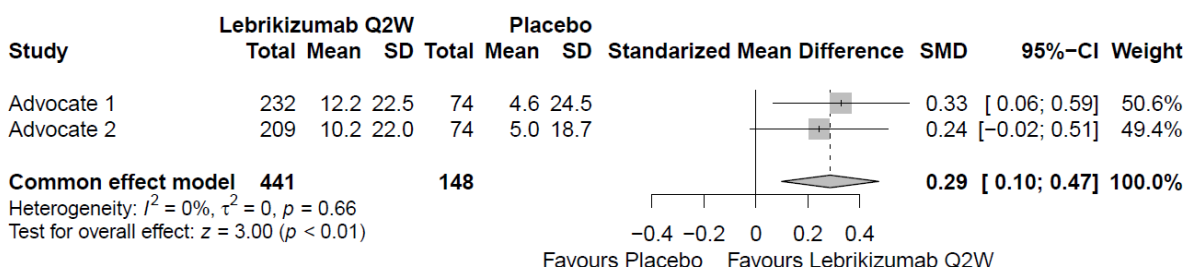


Abbildung 4-60: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 DLQI und CDLQI

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung DLQI / CDLQI

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Der DLQI ist ein Fragebogen zum Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität. Der DLQI umfasst insgesamt 10 Fragen zu den 6 Items Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Die Patienten selbst beantworten die Fragen in Bezug auf die vergangene Woche auf einer Skala von 0 (= „kein Einfluss auf die Lebensqualität“) bis 3 (= „maximaler Einfluss auf die Lebensqualität“) Der Gesamtscore kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine bessere Lebensqualität angibt. Der DLQI / CDLQI wurde zu Baseline sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalysen</i> • Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI mit ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 • Veränderung des DLQI / CDLQI zu Woche 16 gegenüber Baseline mittels MMRM <i>Sensitivitätsanalysen</i> • Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit DLQI / CDLQI mit ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 <u>Auswertung</u> OR, RR und die zugehörigen 95%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4). Die RD ist nach denselben drei Faktoren adjustiert. Der p-Wert wurde mittels CMH-Tests ermittelt. In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.
ADhere	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie ADvocate 1.
CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio; VAS: visuelle Analogskala;	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den DLQI / 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
ADvocate 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADvocate 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADhere	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der DLQI/CDLQI wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren durchgängig hoch und zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G). Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI/CDLQI als niedrig eingestuft.

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

Responderanalysen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI / CDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
<u>DLQI 0 oder 1</u>					
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	67/283 (23,67)	6/141 (4,26)	4,899 [2,224; 10,794]	7,460 [3,103; 17,936]	0,193 [0,135; 0,252]
			< 0,0001		
ADvocate 2	44/281 (15,66)	10/146 (6,85)	2,026 [1,119; 3,667]	2,591 [1,248; 5,382]	0,089 [0,0299, 0,147]
			0,0087		
ADhere	31/145 (21,38)	5/66 (7,58)	2,822 [1,149; 6,932]	3,318 [1,277; 8,968]	0,138 [0,046; 0,230]
			0,0168		
Sensitivitätsanalyse ^e					
ADvocate 1	73/283 (25,80)	8/141 (5,67)	4,117 [2,070; 8,189]	6,104 [2,809; 13,263]	0,201 [0,138; 0,264]
			< 0,0001		
ADvocate 2	49/281 (17,44)	11/146 (7,53)	2,082 [1,172; 3,699]	2,672 [1,324; 5,391]	0,100 [0,039; 0,161]
			0,0047		
ADhere	31/145 (21,38)	5/66 (7,58)	2,822 [1,149; 6,932]	3,318 [1,227; 8,968]	0,138 [0,046; 0,230]
			0,0168		
<u>Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte</u>					
Hauptanalyse ^d					
ADvocate 1	157/221 (71,04)	32/112 (28,57)	3,622 [2,477; 5,296]	6,591 [3,903; 11,132]	0,426 [0,325; 0,527]
			0,0001		
ADvocate 2	133/212 (62,74)	33/110 (30,00)	2,591 [1,801; 3,730]	3,999 [2,421; 6,603]	0,326 [0,220; 0,433]
			0,0001		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
ADhere	79/104 (75,96)	24/47 (51,06)	1,488 [1,102; 2,008]	3,028 [1,463; 6,269]	0,249 [0,084; 0,414]
0,0043					
Sensitivitätsanalyse^e					
ADvocate 1	175/221 (79,19)	54/112 (48,21)	2,508 [1,833; 3,430]	4,169 [2,537; 6,849]	0,313 [0,206; 0,419]
< 0,0001					
ADvocate 2	160/212 (75,47)	59/110 (53,64)	1,869 [1,382; 2,527]	2,677 [1,641; 4,367]	0,220 [0,110; 0,329]
< 0,0001					
ADhere	79/104 (75,96)	24/47 (51,06)	1,488 [1,102; 2,008]	3,028 [1,463; 6,269]	0,249 [0,084; 0,414]
0,0043					
CDLQI 0 oder 1					
Hauptanalyse^d					
ADvocate 1	5/37 (13,51)	1/18 (5,56)	2,009 [0,298; 13,526]	2,413 [0,256; 22,701]	0,009 [-0,011; 0,028]
0,4399					
ADvocate 2	2/30 (6,67)	0/17 (0,00)	. (. , .) ^g	. (. , .) ^g	0,006 [-0,003; 0,014]
0,388323					
ADhere	11/23 (47,83)	0/10 (0,00)	10,469 [0,626; 175,010]	11,285 (0,655; 194,467)	0,071 [0,023; 0,120]
0,0189					
Sensitivitätsanalyse^e					
ADvocate 1	5/37 (13,51)	1/18 (5,56)	2,009 [0,298; 13,526]	2,413 [0,256; 22,701]	0,009 [-0,011; 0,028]
0,4399					
ADvocate 2	3/30 (10,00)	0/17 (0,00)	. (. , .) ^g	. (. , .) ^g	0,010 [-0,002; 0,021]
0,2367					
ADhere	11/23 (4,35)	0/10 (0,00)	10,469 [0,626; 175,010]	11,285 [0,655; 194,467]	0,071 [0,023; 0,120]

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95-%-KI]	OR ^a [95-%-KI]	RD ^b [95-%-KI]
			p-Wert ^c		
			0,0189		
<u>Verbesserung des CDLQI um ≥ 4 Punkte</u>					
Hauptanalyse^d					
ADvocate 1	21/25 (84,00)	5/13 (38,46)	4,240 [1,625; 11,066]	12,341 [1,227; 124,13]	0,473 [0,185; 0,761]
			0,0032		
ADvocate 2	14/23 (60,87)	2/11 (18,18)	2,973 [0,913; 9,677]	4,566 [0,859; 24,258]	0,370 [0,034; 0,707]
			0,0550		
ADhere ^f	16/23 (69,57)	5/10 (50,00)	1,391 [0,708; 2,736]	2,286 [0,497; 10,503]	0,196 [-0,167; 0,558]
			0,4334		
Sensitivitätsanalyse^e					
ADvocate 1	21/25 (84,00)	6/13 (46,15)	2,883 [1,321; 6,290]	6,038 [1,097; 33,222]	0,382 [0,066; 0,697]
			0,0173		
ADvocate 2	17/23 (73,91)	5/11 (45,45)	2,200 [0,809; 5,986]	3,229 [0,681; 15,305]	0,280 [-0,074; 0,635]
			p = 0,136537		
ADhere ^f	16/23 (69,57)	5/10 (50,00)	1,391 [0,708; 2,736]	2,286 [0,497; 10,503]	0,196 [-0,167; 0,558]
			0,4334		
CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI: Anzahl der Responder; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio					
a) OR, RR und die zugehörigen 95-%-KI basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode. OR und RR sind adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					
d) In der Hauptanalyse werden Patienten nach Rescue-Medikation als Non-Responder gewertet.					
e) In der Sensitivitätsanalyse werden vorhandene Daten von Patienten nach Rescue-Medikation berücksichtigt.					
f) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarme zusätzlich TCS					
g) Wert kann nicht errechnet werden					

DLQI***ADvocate 1***

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse sowohl für den Anteil der Patienten mit DLQI 0–1 als auch für den Anteil der Patienten mit $DLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-57).

ADvocate 2

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse konsistent zu den Ergebnissen der Studie ADvocate 1 sowohl für den Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 als auch für den Anteil an Patienten mit $DLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-57).

ADhere

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse konsistent zu den Ergebnissen der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 sowohl für den Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 als auch für den Anteil an Patienten mit $DLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4-57).

CDLQI***ADvocate 1***

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse für den Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 einen numerischen Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo und für den Anteil an Patienten mit $CDLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-57).

ADvocate 2

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse für den Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 als auch für den Anteil an Patienten mit $CDLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 einen numerischen Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-57).

ADhere

Zu Woche 16 zeigt die Hauptanalyse für den Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 einen statistisch signifikanten Vorteil für Lebrikizumab gegenüber Placebo und für den Anteil der Patienten mit $CDLQI \geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 einen numerischen Vorteil für Lebrikizumab + TCS (siehe Tabelle 4 49).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung vorhandener Daten von Patienten nach Rescue-Medikation bestätigen für alle drei Studien die Ergebnisse der Hauptanalysen.

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.

DLQI

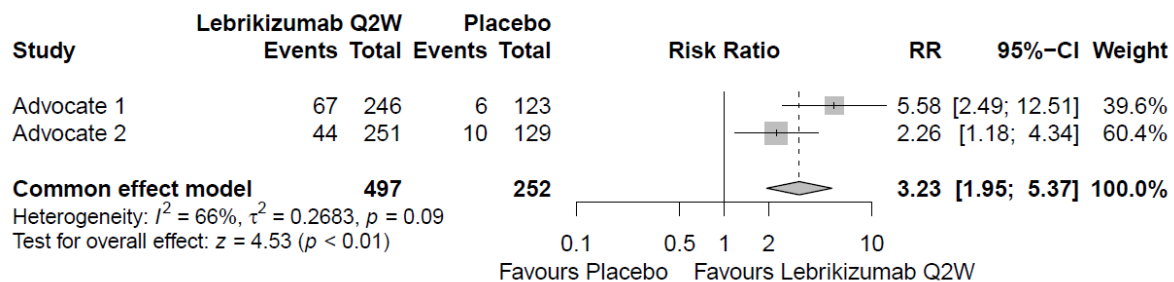


Abbildung 4-61: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RR)

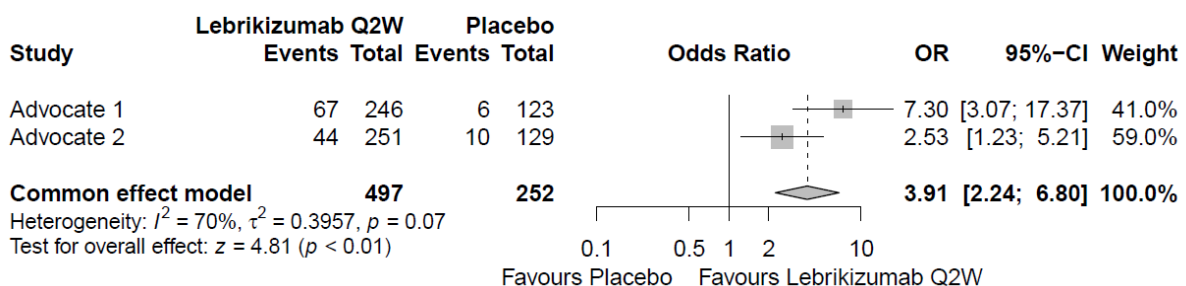


Abbildung 4-62: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (OR)

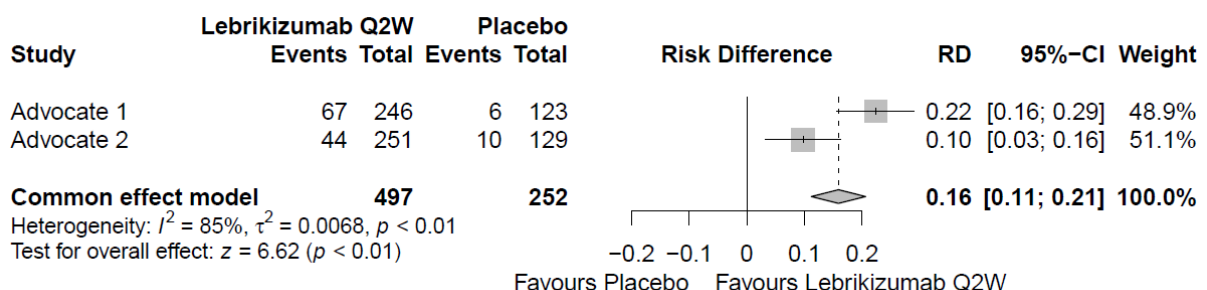


Abbildung 4-63: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RD)

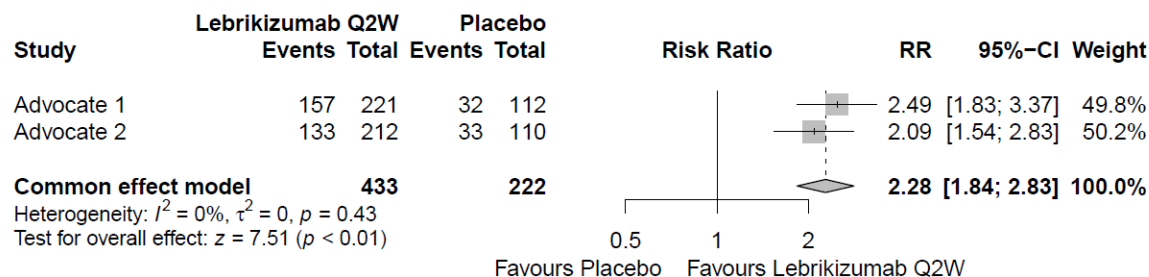


Abbildung 4-64: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR)

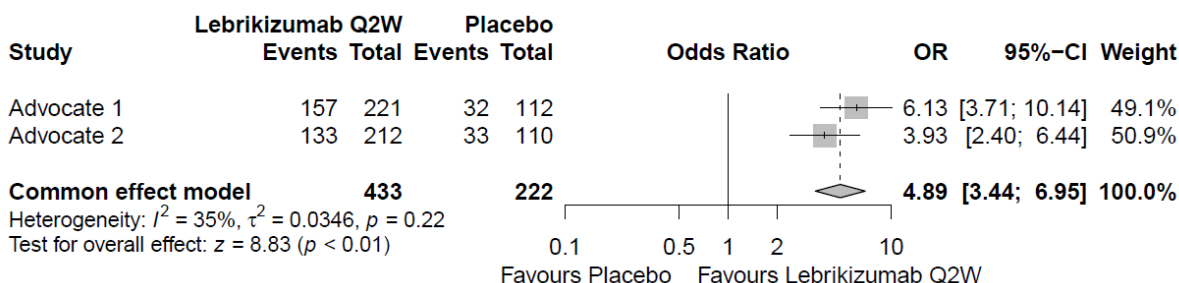


Abbildung 4-65: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)

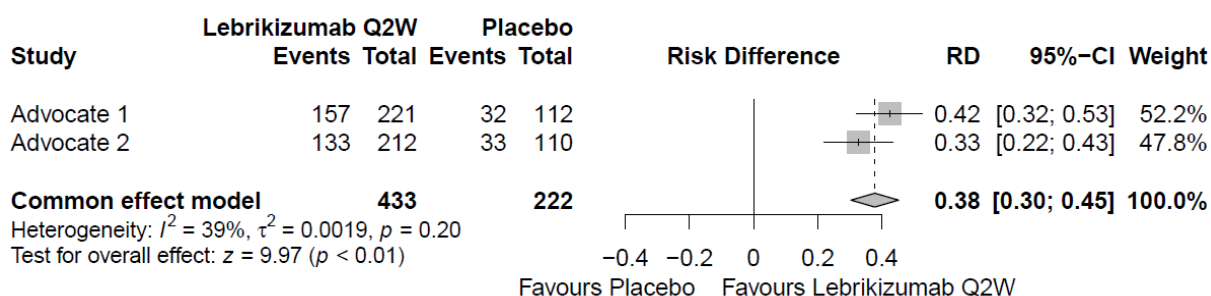


Abbildung 4-66: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im DLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)

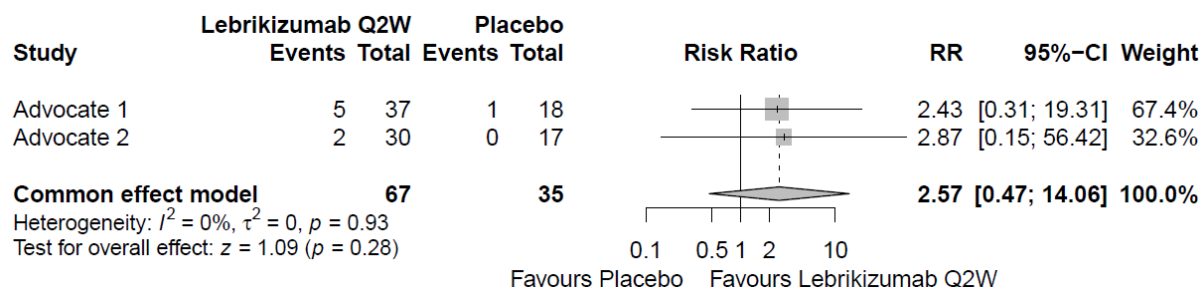
CDLQI

Abbildung 4-67: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (RR)

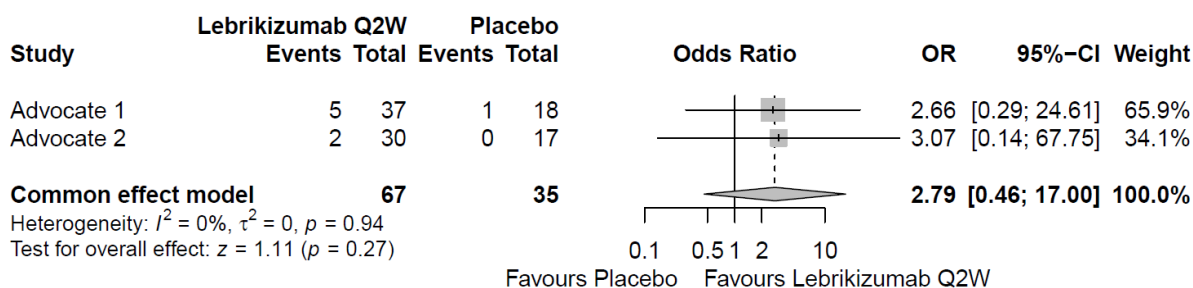


Abbildung 4-68: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 (OR)

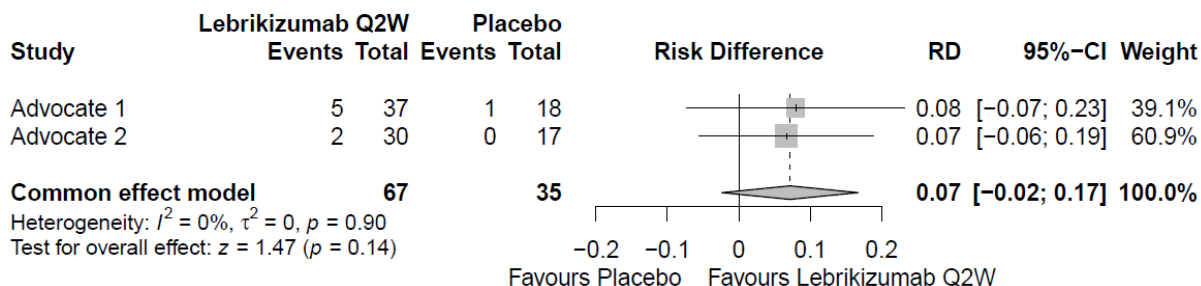


Abbildung 4-69: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit CDLQI 0–1 zu Woche 16 (RD)

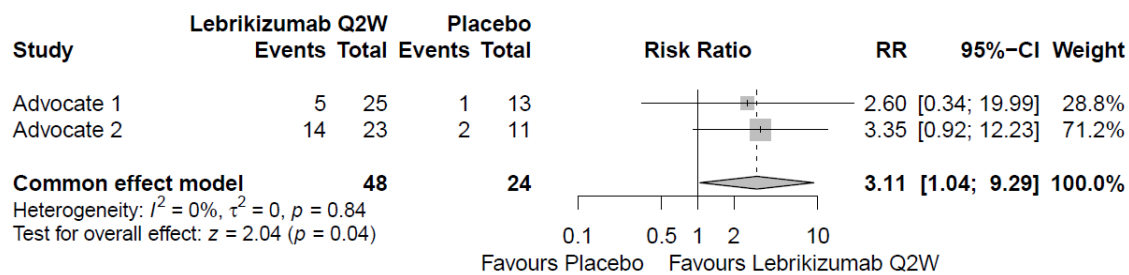


Abbildung 4-70: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RR)

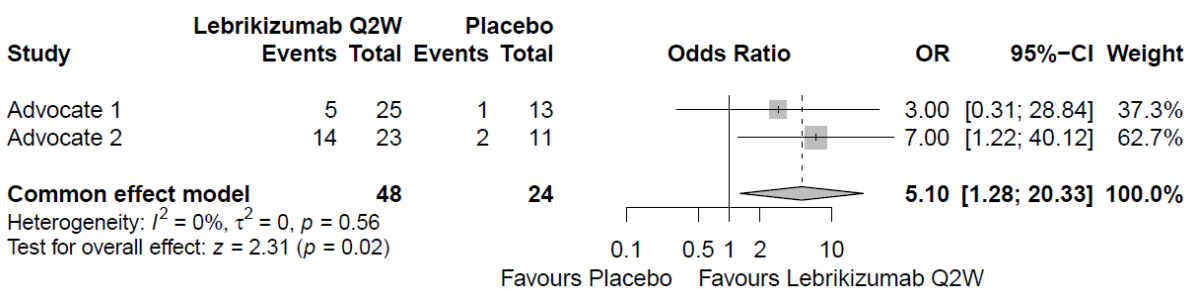


Abbildung 4-71: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (OR)

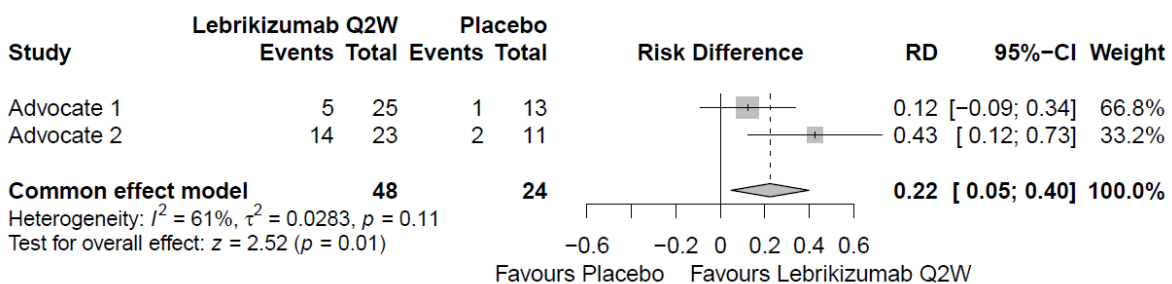


Abbildung 4-72: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Anteil an Patienten mit Verbesserung im CDLQI ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (RD)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für den Anteil der Patienten mit DLQI / CDLQI 0 oder 1 sowie den Anteil der Patienten mit DLQI / CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine meist homogene Datenlage. Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich ein

Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Abbildung 4-61 bis Abbildung 4-72).

Veränderung des DLQI / CDLQI zu Woche 16

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI / CDLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert ^b	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI] ^b
DLQI^a								
ADvocate 1	198	15,259 (7,354)	-9,879 (7,142)	65	15,744 (7,148)	-5,246 (6,903)	-5,56 (0,74) [-7,010; -4,107] < 0,0001	-0,35 [-0,548; -0,141]
ADvocate 2	164	15,358 (6,992)	-9,482 (6,565)	63	15,890 (7,645)	-4,937 (7,959)	-4,38 (0,76) [5,867; -2,886] < 0,0001	-0,27 [-0,467; -0,065]
ADhere ^b	99	14,881 (7,249)	-9,788 (7,399)	40	13,471 (7,535)	-5,375 (7,368)	-3,53 (0,93) [-5,358; -1,693] 0,0002	-0,23 [-0,522; 0,063]
CDLQI^a								
ADvocate 1	26	14,944 (7,332)	-7,962 (6,315)	11	15,739 (7,1049)	-3,111 (6,489)	-6,97 (1,52) [-10,066; -3,868] < 0,0001	-0,49 [-0,697; -0,287]
ADvocate 2	17	15,112 (6,976)	-8,647 (6,314)	5	15,620 (7,5449)	-1,000 (6,782)	-4,42 (2,18) [-8,806; -0,040] 0,0480	-0,23 [-0,427; -0,025]

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

	Lebrikizumab			Placebo			Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo	
Studie	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert ^b	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI] ^b
ADhere ^b	24	11,840 (7,157)	-8,792 (7,108)	11	10,909 (6,6702)	-3,182 (5,363)	-4,62 (1,27) [-7,220; -2,030] 0,0010	-0,45 [-0,744; -0,151]
ANCOVA: Analyse der Kovarianz; CDLQI: <i>Children Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; LSM: <i>Least Squares Mean</i>; LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: <i>Standard Error</i>; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz a) In das MMRM gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein. b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarme zusätzlich TCS								

ADvocate 1

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des DLQI um 9,879 Punkte gegenüber Baseline und die Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 5,246 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-58).

Patienten, die den CDLQI verwendeten, erreichen im Lebrikizumab-Arm zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung um 7,962 Punkte gegenüber Baseline und Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 3,111 Punkte (siehe Tabelle 4-58). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-58).

ADvocate 2

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Lebrikizumab-Arm eine durchschnittliche Verbesserung des DLQI um 9,482 Punkte und Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 4,937 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-58).

Patienten, die den CDLQI verwendeten, erreichen im Lebrikizumab-Arm zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung um 8,647 Punkte gegenüber Baseline und Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 1,000 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-58).

ADhere

Zu Woche 16 erreichen die Patienten im Behandlungsarm eine durchschnittliche Verbesserung des DLQI um 9,788 Punkte. Die Patienten im Vergleichsarm erreichen zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung des DLQI um 5,375 Punkte. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-58).

Patienten, die den CDLQI verwendeten, erreichen im Lebrikizumab-Arm zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung um 8,792 Punkte gegenüber Baseline und Patienten im Vergleichsarm eine durchschnittliche Verbesserung um 3,182 Punkte. Der Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-58).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Daten zum Ende der Erhaltungsphase der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, die mit *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Methode ausgewertet wurden, zeigen, dass eine größere CDLQI-Verbesserung gegenüber Baseline in ADvocate 1 und ADvocate 2 auch zu Woche 52 im Q4W-Arm gegenüber dem Placebo-Arm bei Patienten erreicht wird [10, 30]. DLQI-Daten zu Woche 52 wurden nicht berichtet.

In ADvocate 1 betrug die Verbesserung des CDLQI zu Woche 52 im Durchschnitt 10,1 Punkte im Q4W-Arm (n = 8) und 9,0 Punkte im Placebo-Arm (n = 3; p = 0,6613).

In ADvocate 2 betrug die Verbesserung des CDLQI zu Woche 52 im Durchschnitt 9,9 Punkte im Q4W-Arm (n = 7) und 6,7 Punkte im Placebo-Arm (n = 3; p = 0,3246).

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.

DLQI

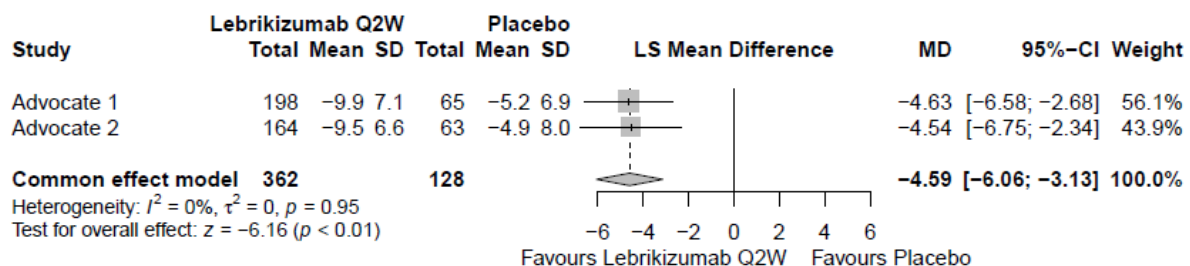


Abbildung 4-73: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (LSMD)

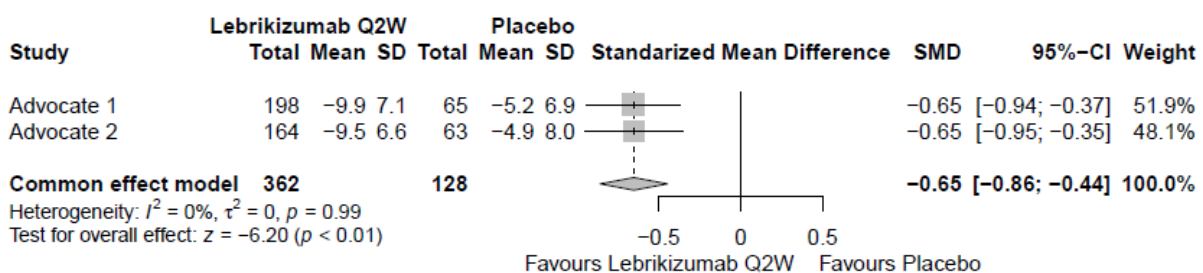


Abbildung 4-74: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (SMD gemäß Hedges' g)

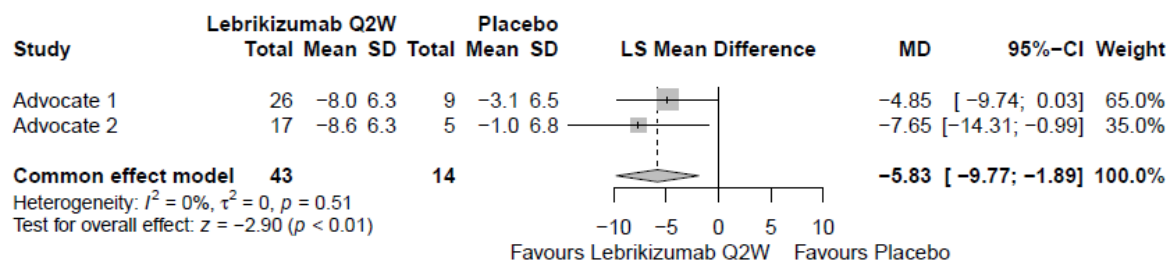
CDLQI

Abbildung 4-75: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des CDLQI zu Woche 16 (LSMD)

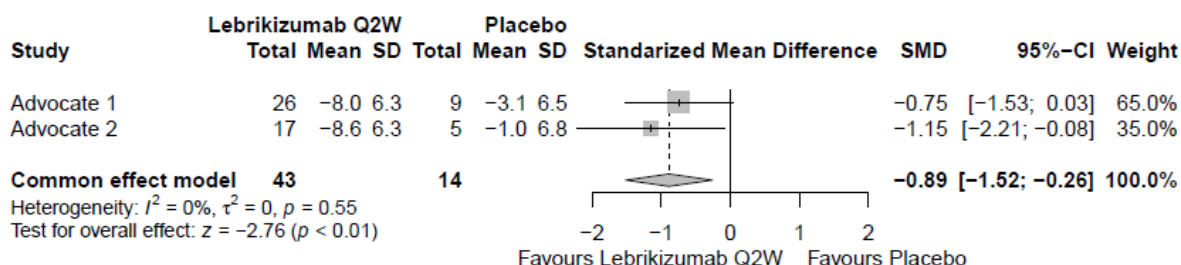


Abbildung 4-76: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt DLQI / CDLQI – Veränderung des DLQI zu Woche 16 (SMD gemäß Hedges' g)

Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigt für die Veränderung des DLQI / CDLQI zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-73 bis Abbildung 4-76). Die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

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

Studie	Operationalisierung
ADvocate 1, ADvocate 2	Unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Studienzeitraum erhoben. Im Dossier werden alle UE dargestellt, die ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der 16-wöchigen Induktionsphase dokumentiert wurden. UE wurden gemäß MedDRA Version 24.1 kodiert. Die Einstufung des Schweregrads (mild / moderat / schwer) bzw. die Klassifizierung als SUE erfolgte durch die Prüfarzte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). <u>Darstellung im Dossier</u> <i>Hauptanalysen</i> Die Anteile an Patienten mit folgenden UE werden im vorliegenden Dossier dargestellt: • Schwere UE • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UESI <i>Zusatzanalysen</i> • Gesamtraten der schweren UE, SUE und jeglichen UE ohne PT „Pruritus“ und „Atopische Dermatitis“ (siehe Anhang 4-G) • Jegliche UE (siehe Anhang 4-G) • Schwere UE, SUE und jegliche UE nach SOC/PT (siehe Anhang 4-G)
ADhere	Analog zu ADvocate 1 und ADvocate 2.
AD: Atopische Dermatitis; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit 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
ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere						
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapie-abbrüche aufgrund von UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Sicherheit wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden auch keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.4.1 UE-Gesamtraten

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]
			p-Wert		
ADvocate 1					
Schwere UE	6/282 (2,13)	7/141 (4,96)	0,686 [0,380; 1,238]	0,416 [0,113; 1,481]	-0,028 [-0,068; 0,011]
			0,1365		
SUE	6/282 (2,13)	1/141 (0,71)	1,292 [0,947; 1,762]	3,043 [0,363; 140,98]	0,014 [-0,008; 0,036]
			0,4326		
Therapieabbruch aufgrund von UE	3/282 (1,06)	1/141 (0,71)	- ^a	1,51 [0,12; 79,58]	- ^a
			0,999		
ADvocate 2					
Schwere UE	7/281 (2,49)	7/145 (4,83)	0,752 [0,443; 1,275]	0,504 [0,148; 1,722]	-0,023 [-0,063; 0,016]
			0,2517		
SUE	2/281 (0,71)	4/145 (2,76)	0,502 [0,162; 1,559]	0,253 [0,023; 1,793]	-0,020 [-0,049; 0,008]
			0,1865		
Therapieabbruch aufgrund von UE	9/281 (3,20)	4/145 (2,75)	- ^a	1,17 [0,32; 5,27]	- ^a
			0,999		
ADhere					
Schwere UE	3/153 (1,96)	1/75 (1,33)	1,471 [0,156; 13,900]	1,480 [0,151; 14,473]	-0,006 [-0,028; 0,040]
			1,0000		
SUE	2/153 (1,31)	1/75 (1,33)	0,980 [0,090; 10,641]	0,980 [0,087; 10,984]	0,000 [-0,032; 0,031]
			1,0000		
Therapieabbruch aufgrund von UE	3/145 (2,07)	0	- ^a	-	- ^a
			0,554		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]
			p-Wert		
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; a) RR und RD wurden nicht für Therapieabbruch aufgrund von UE berechnet b) In der ADhere Studie erhielten Patienten in beiden Studienarme zusätzlich TCS					

Über alle UE-Gesamtraten hinweg (schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lebrikizumab und Placebo in den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 bzw. Lebrikizumab + TCS und Placebo + TCS in der Studie ADhere (siehe Tabelle 4-60).

Schwere UE

In der Studie ADvocate 1 trat während der 16-wöchigen Induktionsphase bei 6 Patienten im Lebrikizumab-Arm (2,13 %) und bei 7 Patienten im Vergleichsarm (4,96 %) ein schweres UE auf.

In der Studie ADvocate 2 trat während der 16-wöchigen Induktionsphase bei 7 Patienten im Lebrikizumab-Arm (2,49 %) und bei 7 Patienten im Vergleichsarm (4,83 %) ein schweres UE auf.

In der Studie ADhere trat bei 3 Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm (1,96 %) und bei einem Patienten (1,33 %) im Vergleichsarm ein schweres UE auf (siehe Tabelle 4-60).

SUE

In der Studie ADvocate 1 trat während der 16-wöchigen Induktionsphase bei 6 Patienten im Lebrikizumab-Arm (2,13 %) und bei einem Patienten im Vergleichsarm (0,71 %) ein SUE auf.

In der Studie ADvocate 2 trat während der 16-wöchigen Induktionsphase bei 2 Patienten im Lebrikizumab-Arm (0,71 %) und bei 4 Patienten im Vergleichsarm (2,76 %) ein SUE auf.

In der Studie ADhere trat bei 2 Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm (1,31 %) und bei einem Patienten (1,33 %) im Vergleichsarm ein SUE auf (siehe Tabelle 4-60).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Studie ADvocate 1 brachen 3 Patienten (1,06 %) im Lebrikizumab-Arm und ein Patient (0,71 %) im Vergleichsarm während der Induktionsphase die Studie aufgrund von UE ab (siehe Tabelle 4-60).

In der Studie ADvocate 2 brachen neun Patienten (3,20 %) im Lebrikizumab-Arm und vier Patienten (2,76 %) im Vergleichsarm während der Induktionsphase die Therapie aufgrund von UE ab (siehe Tabelle 4-60).

In der Studie ADhere brachen 3 Patienten (2,1 %) im Lebrikizumab + TCS-Arm und kein Patient im Vergleichsarm die Therapie aufgrund von UE in der Induktionsphase ab (siehe Tabelle 4-60).

Beobachtung bis zum Ende der Erhaltungsphase bei ADvocate 1 und ADvocate 2

Schwere unerwünschte Ereignisse

Bei ADvocate 1 wurden in der Erhaltungsphase von Woche 16 bis Woche 52 vier schwere UEs bei Patienten des Q4W-Arms (n = 63) berichtet. Im Placebo-Arm traten keine schweren UEs auf. Bei ADvocate 2 wurden zwei schwere UEs im Q4W-Arm berichtet (n = 55). Es gab keine schweren UEs im Placebo-Arm (n = 28).

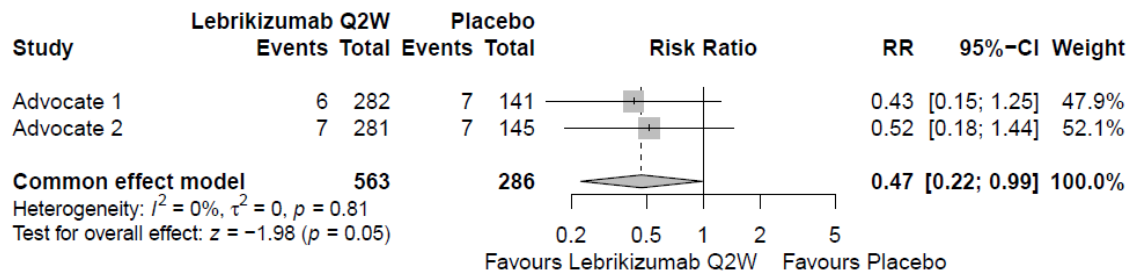
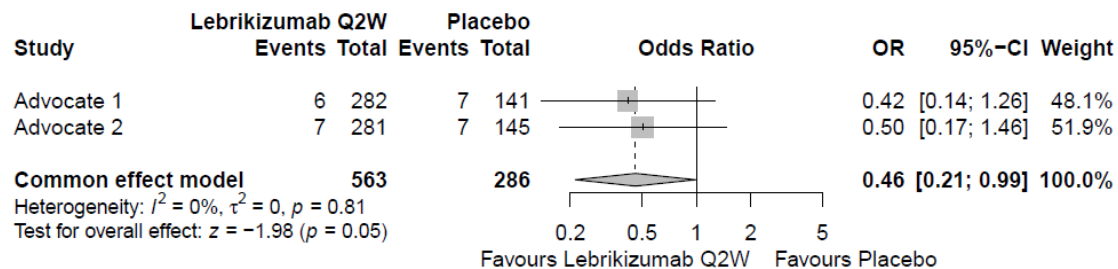
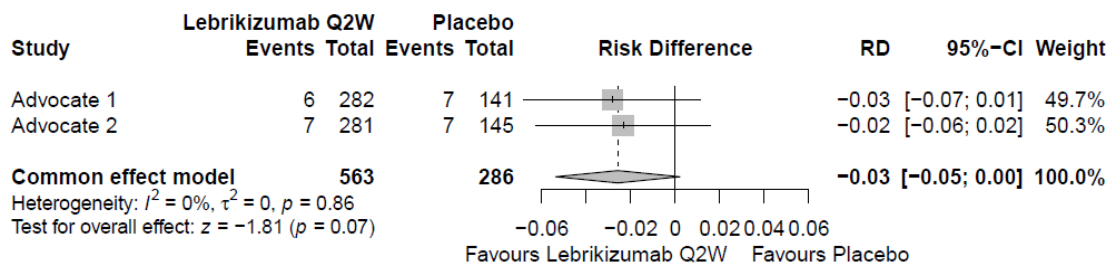
SUE

Bei ADvocate 1 wurden in der Erhaltungsphase von Woche 16 bis Woche 52 zwei SUEs bei Patienten des Q4W-Arms (n = 63) berichtet. Im Placebo-Arm traten keine SUEs auf. Bei ADvocate 2 wurden keine SUEs im Q4W-Arm berichtet (n = 55). Es gab ein SUE im Placebo-Arm (n = 28).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei ADvocate 1 wurde in der Erhaltungsphase von Woche 16 bis Woche 52 ein UE bei Patienten des Q4W-Arms (n = 63) berichtet, dass zu einem Therapieabbruch führte. Im Placebo-Arm führten keine UE zu einem Therapieabbruch. Bei ADvocate 2 wurde ein UE im Q4W-Arm berichtet (n = 55), dass zu einem Therapieabbruch führte. Im Placebo-Arm führten keine UE zu einem Therapieabbruch.

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.

Schwere UEAbbildung 4-77: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil an Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (RR)Abbildung 4-78: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (OR)Abbildung 4-79: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (RD)

SUE

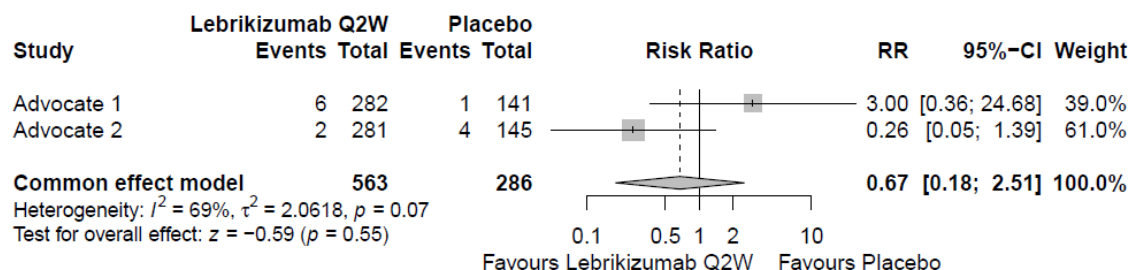


Abbildung 4-80: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (RR)

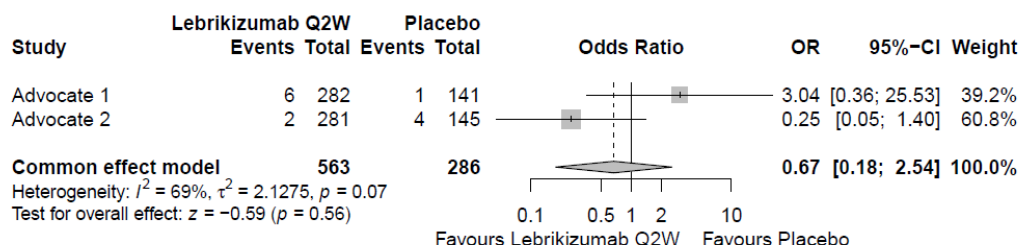


Abbildung 4-81: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (OR)

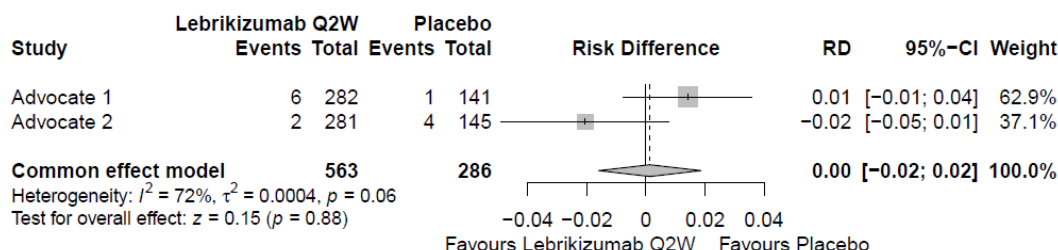


Abbildung 4-82: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Sicherheit – Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (RD)

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zeigen konsistent zu den Ergebnissen der Einzelstudien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Gesamtraten der schweren UE und der SUE (siehe Abbildung 4-77 bis Abbildung 4-82). Für Therapieabbrüche aufgrund von UE wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 UESI

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil an Patienten mit ≥ 1 UESI

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] ^b	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]
			p-Wert		
ADvocate 1					
Herpesvirus- Infektion oder Zoster	9/282 (3,19)	6/141 (4,26)	0,897 [0,590; 1,363]	0,742 [0,230; 2,589]	-0,011 [-0,050; 0,028]
			0,5849		
Konjunktivitis	28/282 (9,93)	5/141 (3,55)	1,303 [1,109; 1,531]	2,998 [1,106; 10,151]	0,064 [0,017; 0,110]
			0,0210		
Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit intrazellulä- rem Pathogen	1/282 (0,35)	1/141 (0,71)	0,749 [0,187; 3,000]	0,498 [0,006; 39,385]	-0,004 [-0,019; 0,012]
			1,0000		
ADvocate 2					
Herpesvirus- Infektion oder Zoster	9/281 (3,20)	7/145 (4,83)	0,848 [0,547; 1,313]	0,652 [0,211; 2,110]	-0,016 [-0,057; 0,024]
			0,4267		
Konjunktivitis	31/281 (11,03)	5/145 (3,45)	1,343 [1,155; 1,562]	3,472 [1,295; 11,670]	0,076 [0,029; 0,123]
			0,0091		
Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit intrazellulä- rem Pathogen	4/281 (1,42)	1/145 (0,69)	1,216 [0,780; 1,895]	2,079 [0,203; 103,11]	0,007 [-0,012; 0,027]
			0,6655		
ADhere					
Herpesvirus- Infektion oder Zoster-Infektion	5/153 (3,27)	1/75 (1,33)	2,451 [0,292; 20,608]	2,500 [0,287; 21,788]	0,019 [-0,019; 0,058]
			0,6664		

Studie	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] ^b	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]
			p-Wert		
Konjunktivitis	12/153 (7,84)	0/75 (0,00)	12,296 [0,738; 204,906]	13,339 [0,779; 228,418]	0,078 [0,036; 0,121]
			0,0099		
Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit intrazellulä- rem Pathogen	3/153 (1,96)	0/75 (0,00)	3,443	3,512 [0,179; 68,864]	0,020 [-0,002; 0,042]
			0,5526		
n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

ADvocate 1

In der Studie ADvocate 1 trat bei 9 Patienten (3,19 %) im Lebrikizumab-Arm und 6 Patienten (4,26 %) im Vergleichsarm mindestens ein UESI „Herpesvirus-Infektion oder Zoster-Infektion“ auf (siehe Tabelle 4-61).

Bei einem Patienten (0,35 %) im Lebrikizumab-Arm und einem Patienten (0,71 %) im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit einem intrazellulären Pathogen“ auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war jeweils nicht statistisch signifikant.

Bei 28 Patienten (9,93 %) im Lebrikizumab-Arm und 5 Patienten (3,55 %) im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Konjunktivitis“ auf. Der Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Lebrikizumab war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-61). Konjunktivitis, wie sie hier definiert wird, bezieht sich im weiteren Sinne auf verschiedene Augensymptome und -störungen einschließlich Blepharitis, Bindehautentzündung verschiedener Ätiologien (d. h. bakteriell, viral, allergisch), Keratitis und trockene Augen. Es trat kein Fall von schwerer Konjunktivitis auf. Ein Patient im Placebo-Arm hat die Behandlung aufgrund von Konjunktivitis abgebrochen. Zwei Patienten haben die Behandlung ausgesetzt und später wieder aufgenommen. 30,8 % aller Patienten in ADvocate 1 mit einem Fall von Konjunktivitis hatten bereits zuvor eine Krankheitsgeschichte mit Konjunktivitis.

ADvocate 2

In der Studie ADvocate 2 trat bei 9 Patienten (3,20 %) im Lebrikizumab-Arm und 7 Patienten (4,83 %) im Vergleichsarm mindestens ein UESI „Herpesvirus-Infektion oder Zoster-Infektion“ auf (siehe Tabelle 4-61).

Bei 4 Patienten (1,42 %) im Lebrikizumab-Arm und einem Patienten (0,69 %) im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit einem intrazellulären Pathogen“ auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war jeweils nicht statistisch signifikant.

Bei 31 Patienten (11,03 %) im Lebrikizumab-Arm und 5 Patienten (3,45 %) im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Konjunktivitis“ auf. Der Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Lebrikizumab war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-61). Es trat kein Fall von schwerer Konjunktivitis auf. Kein Patient hat die Behandlung aufgrund von Konjunktivitis abgebrochen. Ein Patient hat die Behandlung ausgesetzt und später wieder aufgenommen. 36,5 % aller Patienten in ADvocate 2 mit einem Fall von Konjunktivitis hatten bereits zuvor eine Krankheitsgeschichte mit Konjunktivitis.

ADhere

In der Studie ADhere trat bei 5 Patienten (3,27 %) im Lebrikizumab + TCS-Arm und einem Patienten (1,33 %) im Vergleichsarm mindestens ein UESI „Herpesvirus-Infektion oder Zoster-Infektion“ auf (siehe Tabelle 4-61).

Bei 3 Patienten (1,96 %) im Lebrikizumab + TCS-Arm und keinem Patienten im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Parasitäre Infektion oder Infektion in Zusammenhang mit einem intrazellulären Pathogen“ auf. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war jeweils nicht statistisch signifikant.

Bei 12 Patienten (7,84 %) im Lebrikizumab + TCS-Arm und keinen Patienten im Vergleichsarm trat mindestens ein UESI „Konjunktivitis“ auf. Der Behandlungsunterschied zu Ungunsten von Lebrikizumab + TCS war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-61). Es trat kein Fall von schwerer Konjunktivitis auf. Ein Patient hat die Behandlung aufgrund von Konjunktivitis abgebrochen.

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.

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde keine Meta-Analyse für die einzelnen UESI durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.3 UE auf Ebene der SOC und PT

Im Einklang mit der Dossiervorlage werden UE, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftreten, nach MedDRA SOC und PT berichtet. Weiterhin werden UE vom Schweregrad „schwer“ und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 1 % der Patienten und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm auftreten, nach MedDRA SOC und PT berichtet.

Auf Ebene der SOC und PT traten keine schweren UE und keine SUE bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 1 % der Patienten und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm auf, sodass gemäß Dossiervorlage keine schweren UE und keine SUE nach SOC und PT dargestellt werden.

Auf Ebene jeglicher UEs finden sich lediglich für den PT Konjunktivitis statistisch relevante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lebrikizumab und der Behandlung mit Placebo bei ADvocate 2. Bei ADvocate 2 ist dieser PT nicht signifikant häufiger im Lebrikizumab-Arm aufgetreten.

Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit relevanten Unterschieden (mindestens 1 % der Patienten und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm)

<i>PT</i>	Lebrikizumab n (%)	Placebo n (%)	RR [95 %-KI]^a OR [95 %-KI]^b RD [95 %-KI]^a	p-Wert^c
ADvocate 1, Woche 16				
Konjunktivitis	22 (7,8)	4 (2,8)	1,292 [1,080; 1,545] 2,898 [0,955; 11,777] 0,050 [0,008; 0,091]	0,0528
ADvocate 2, Woche 16				
Konjunktivitis	21 (7,5)	3 (2,1)	1,353 [1,144; 1,600] 3,823 [1,110; 20,310] 5,404 [1,555; 9,254]	0,0251
ADhere, Woche 16				
Es gibt keine UE mit mindestens 1 % der Patienten und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm, die einen relevanten Unterschied zwischen Lebrikizumab und Placebo aufweisen.				
a. Relatives Risiko und Risikodifferenz wurde mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs sind asymptotisch. b. Odds Ratio wurde mit Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs wurden mit exakter Test nach Thomas und Gart berechnet. c. p-Wert wurde mit Exakter Test nach Fisher's berechnet				

Unerwünschte Ereignisse, die als Grund für den Abbruch der Studienbehandlung gemeldet wurden

Vier Patienten haben insgesamt die ADvocate 1 Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Induktionsphase abgebrochen. Davon waren drei Patienten im Lebrikizumab-Arm (1,1 %) und ein Patient im Placebo-Arm (0,7 %). Im Lebrikizumab-Arm gab es jeweils einen Abbruch aufgrund von Follikulitis, Periphere Ödeme und Dermatitis atopisch. Der Abbruch im Placebo-Arm erfolgte aufgrund von Konjunktivitis.

Dreizehn Patienten haben insgesamt die ADvocate 2 Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Induktionsphase abgebrochen. Davon waren neun Patienten im Lebrikizumab-Arm (3,2 %) und vier Patienten im Placebo-Arm (2,8 %). Im Lebrikizumab-Arm gab es drei Abbrüche aufgrund von Dermatitis atopisch, sowie jeweils einen Abbruch aufgrund von Konjunktivitis, Konjunktivitis bakteriell, atopische Keratokonjunktivitis, Keratitis und Kleinhirnsyndrom. Die vier Abbrüche im Placebo-Arm erfolgten aufgrund von Dermatitis atopisch (3 Nennungen), Hautinfektion und Myokardinfarkt.

Drei Patienten haben insgesamt die ADhere Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Induktionsphase abgebrochen. Davon waren alle drei Patienten im Lebrikizumab-Arm (2,1 %). Im Lebrikizumab-Arm gab es jeweils einen Abbruch aufgrund von Konjunktivitis, Ausschlag an der Injektionsstelle und Arzneimittelüberempfindlichkeit.

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.

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde keine Meta-Analyse für UE auf Ebene der SOC und PT durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für alle Responderanalysen patientenrelevanter Endpunkte, und zwar jeweils für die Hauptanalyse der Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere durchgeführt. Für die Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurden die Subgruppenanalysen aufgrund der über alle Endpunkte und Effektschätzer hinweg homogenen Datenlage ausschließlich auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt und im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
Morbidität					
IGA 0 oder 1	•	•	•	•	•
EASI-75	•	•	•	•	•
EASI-90	•	•	•	•	•
SCORAD-75	○	○	○	○	○
SCORAD-90	○	○	○	○	○
Pruritus NRS: ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	•	•	•	•	•
Pruritus NRS: ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	○	○	○	○	○
Sleep-Loss-Score: Verbesserung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
POEM 0–2	○	○	○	○	○
POEM: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI: 0 oder 1 Punkt	○	n. d.	○	○	○
DLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	○	n. d.	○	○	n. d.
CDLQI: 0 oder 1 Punkt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
CDLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit					
Schwere UE	○	○	○	○	n. d.
SUE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Herpes-Infektion oder Zoster	○	○	○	○	○
UESI: Konjunktivitis	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse n. d. = Nicht durchführt, da ≥ 10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe. CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator Global Assessment; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SUE: Schwerwiegendes UE; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse;					

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

Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie ADhere

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
Morbidität					
IGA 0 oder 1	•	•	•	•	•
EASI-75	•	•	•	•	•
EASI-90	•	•	•	•	•
SCORAD-75	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
SCORAD-90	n. d.	○	○	○	n. d.
Pruritus NRS: ≥ 4 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	•	•	•	•	•
Pruritus NRS: ≥ 5 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	○	○	○	○	○
Sleep-Loss-Score: Verbesserung um ≥ 2 Punkte	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○
POEM 0-2	○	○	○	○	○
POEM: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI: 0 oder 1 Punkt	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
DLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	○	n. d.	○	○	○
CDLQI: 0 oder 1 Punkt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
CDLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit					
SUE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Herpes-Infektion oder Zoster	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Konjunktivitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse n. d. = Nicht durchführt, da ≥ 10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe. CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator Global Assessment; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SUE: Schwerwiegendes UE; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse;					

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-65: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
Morbidität					
IGA 0 oder 1	0,2963	0,9214	0,9186	0,0656	0,6725
EASI-75	0,5373	0,6911	0,3536	0,0153	0,7783
EASI-90	0,8651	0,8657	0,1445	0,0910	0,6157
SCORAD-75	0,2638	0,3403	0,7838	0,4312	0,5182
SCORAD-90	0,4914	0,4119	0,6498	0,8348	0,2885
Pruritus NRS: ≥ 4 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,3935	0,9141	0,1676	0,0473	0,4584
Pruritus NRS: ≥ 5 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,7501	0,9033	0,1524	0,0620	0,3469
Sleep-Loss-Score: Verbesserung um ≥ 2 Punkte	0,5102	0,4493	0,6075	0,8146	0,2596
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,9157	0,6133	0,4802	0,2260	0,8369

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

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
POEM 0–2	0,6940	0,7786	0,9506	0,7573	0,9581
POEM: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,0613	0,3996	0,6004	0,3367	0,8358
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI: 0 oder 1 Punkt	0,7170	0,8135	0,5705	0,2253	0,7088
DLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,2139	n.d.	0,9360	0,0934	0,6294
CDLQI: 0 oder 1 Punkt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CDLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,9186	n.d.	0,5396	0,9184	n. d.
Sicherheit					
SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE	0,6183	0,5179	0,7988	0,8725	0,3736
UESI: Herpes-Infektion oder Zoster	0,9740	0,1865	0,5836	0,1440	0,5186
UESI: Konjunktivitis	0,9275	0,2024	0,4172	0,9698	0,1024
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; fett markiert: Interaktions-p-Werte < 0,05 (= Hinweis auf eine mögliche Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungseffekt). n. d. = Nicht durchführt, da ≥ 10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe. IGA: Investigator Global Assessment; EASI: Eczema Area and Severity Index; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; NRS: Numerische Rating-Skala; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; SUE: Schwerwiegendes UE; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

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

Tabelle 4-66: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen für die Studie ADhere

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
Morbidität					
IGA 0 oder 1	0,2150	0,8050	0,9826	0,5366	0,7372
EASI-75	0,0080	0,7701	0,5057	0,4428	0,3016
EASI-90	0,0597	0,9736	0,7749	0,3982	0,4768
SCORAD-75	n. d.	0,6968	n. d.	n. d.	n. d.
SCORAD-90	n. d.	0,2188	0,4871	0,7052	n. d.
Pruritus NRS: ≥ 4 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,8734	0,3880	0,6768	0,2452	0,9759
Pruritus NRS: ≥ 5 zu BL und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,7415	0,5929	0,6354	0,3168	0,9948
Sleep-Loss-Score: Verbesserung um ≥ 2 Punkte	0,9118	0,4728	0,8420	0,8956	0,8665
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung ≥ 5 Punkte	0,0604	0,4684	0,8006	0,6696	0,6892
POEM 0-2	0,4500	0,1991	0,6464	0,3212	0,7813
POEM: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,9820	0,4779	0,1837	0,9648	0,9355
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI: 0 oder 1 Punkt	0,7467	0,3366	0,4004	0,8735	0,8301

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

Endpunkt	Merkmal				
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Schwere der AD (IGA 3 vs. 4)	Region (US vs. Europa vs. Rest der Welt)	Ethnie (asiatisch vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere)
DLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,4164	n. d.	0,4484	0,3080	0,7500
CDLQI: 0 oder 1 Punkt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CDLQI: Verbesserung um ≥ 4 Punkte	0,6205	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit					
Schwere UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; fett markiert: Interaktions-p-Werte < 0,05 (= Hinweis auf eine mögliche Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungseffekt). n. d. = Nicht durchführt, da ≥ 10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe. IGA: Investigator Global Assessment; EASI: Eczema Area and Severity Index; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; NRS: Numerische Rating-Skala; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; SUE: Schwerwiegendes UE; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert

Über alle betrachteten Subgruppenanalysen hinweg fallen lediglich 3 Subgruppenanalysen durch einen signifikanten Interaktions-p-Wert ($p < 0,05$) auf (siehe Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66). Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte ist jeweils nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts auszugehen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 3 Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert dargestellt. Dies sind im Einzelnen:

Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

- Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal „Region“ (siehe Tabelle 4-67)
- Subgruppenanalyse für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 für das Merkmal „Region“ (siehe Tabelle 4-68)

Subgruppenanalyse für die Studie ADhere

- Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal „Geschlecht“ (siehe Tabelle 4-69)

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikanten Interaktionstests sind in Anhang 4-G hinterlegt.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse: EASI-75 (ADvocate 1 und ADvocate 2)

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal Region – Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

Subgruppe	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] ^a	OR [95-%-KI] ^a	RD [95-%-KI] ^b
			p-Wert ^c		
Interaktions-p-Wert 0,0153					
Europa	104/168 (61,90)	15/84 (17,86)	4,100 [2,483; 6,768]	7,060 [3,683; 13,534]	0,437 [0,326; 0,549]
			< 0,0001		
USA	121/235 (51,49)	27/122 (22,13)	2,523 [1,715; 3,713]	3,608 [2,189; 5,947]	0,287 [0,189; 0,385]
			< 0,0001		
Rest der Welt	76/161 (47,20)	3/81 (3,70)	12,617 [4,148; 38,383]	23,457 [7,079; 77,725]	0,423 [0,336; 0,511]
			< 0,0001		
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASI: Eczema Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; or: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio					
a) Odds Ratio und Relatives Risiko wurden nach Mantel-Hazel Methode berechnet und adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach denselben beiden Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					

Für den Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 zeigt sich für das Merkmal „Region“ in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Die Effektmaße innerhalb aller drei Subgruppen sind gleichgerichtet zugunsten von Lebrikizumab. Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich für Patienten, die in Europa, den USA oder dem Rest der Welt behandelt wurden, jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-67).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Merkmal „Region“ auszugehen.

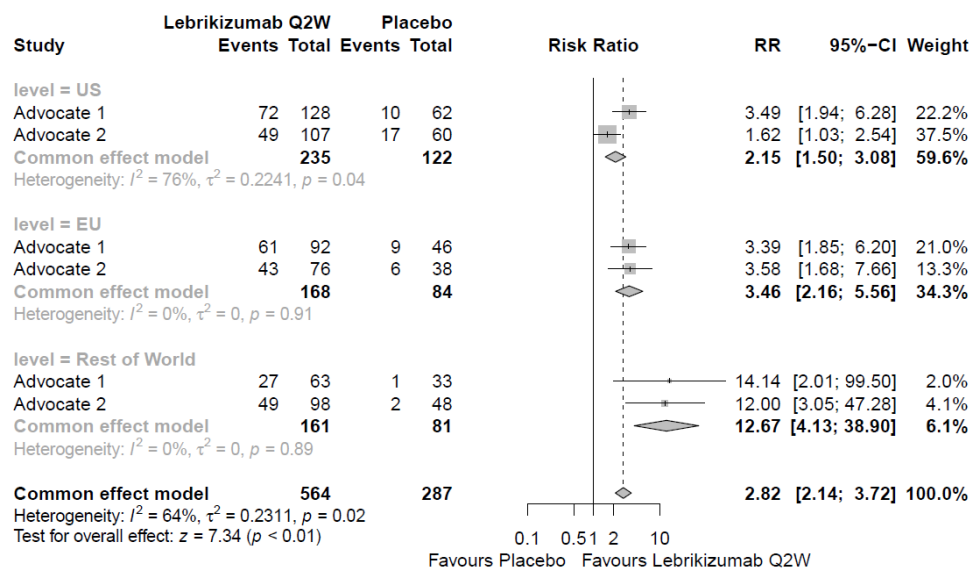


Abbildung 4-83: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (RR)

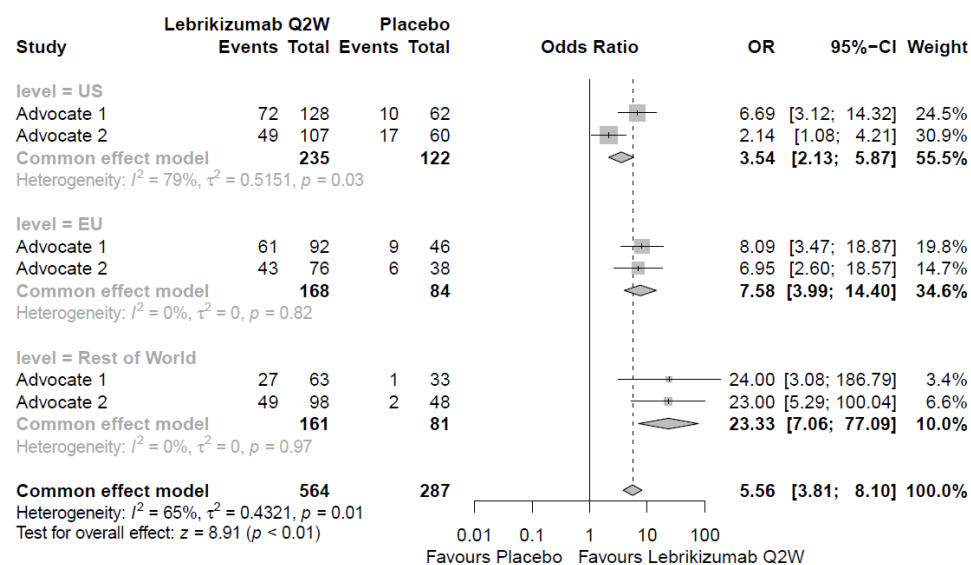


Abbildung 4-84: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (OR)

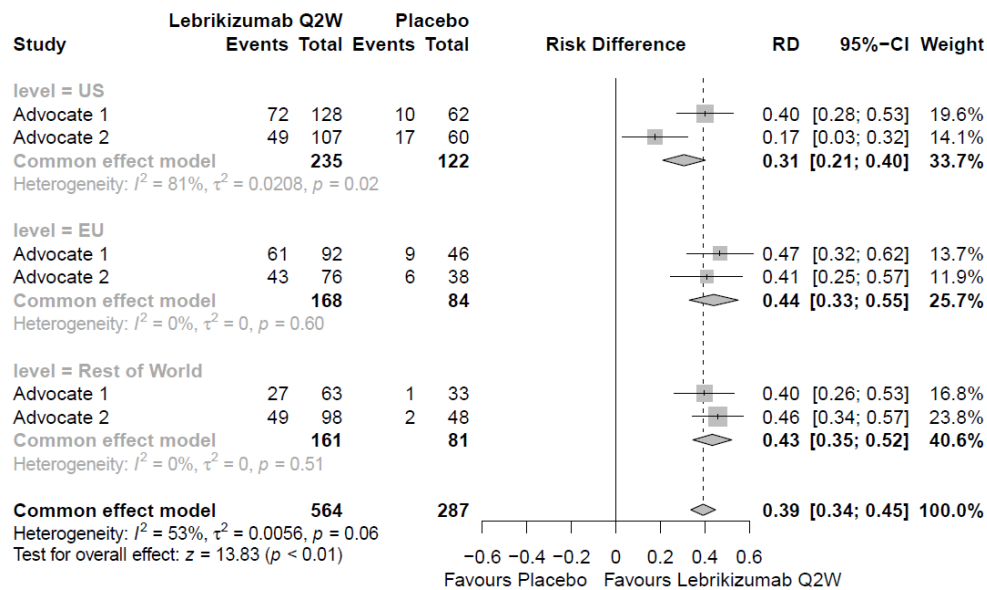


Abbildung 4-85: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 – Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ (RD)

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse: Pruritus-NRS (Studien ADvocate 1 und ADvocate 2)

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 für das Merkmal Region – Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2

Subgruppe	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] ^a	OR [95-%-KI] ^a	RD [95-%-KI] ^b
			p-Wert ^c		
Interaktions-p-Wert = 0,0473					
Europa	67/151 (44,37)	9/76 (11,84)	3,741 [1,971; 7,103]	5,925 [2,742, 12,800]	0,323 [0,215; 0,430]
			< 0,0001		
USA	81/211 (38,39)	17/110 (15,45)	2,452 [1,527; 3,936]	3,379 [1,874; 6,093]	0,228 [0,133; 0,323]
			< 0,0001		
Rest der Welt	60/154 (38,96)	2/78 (2,56)	15,340 [3,705; 63,504]	28,911 [6,340; 131,83]	0,362 [0,278; 0,446]
			< 0,0001		
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio					
a) OR und RR wurden nach der Mantel-Hazel Methode berechnet und adjustiert nach den beiden Stratifizierungsfaktoren Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach denselben Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					

Für den Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 zeigt sich für das Merkmal „Region“ in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Die Effektmaße innerhalb aller drei Subgruppen sind gleichgerichtet zugunsten von Lebrikizumab. Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich für Patienten, die in Europa, den USA oder dem Rest der Welt behandelt wurden, jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab (siehe Tabelle 4-68).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Merkmal „Region“ auszugehen.

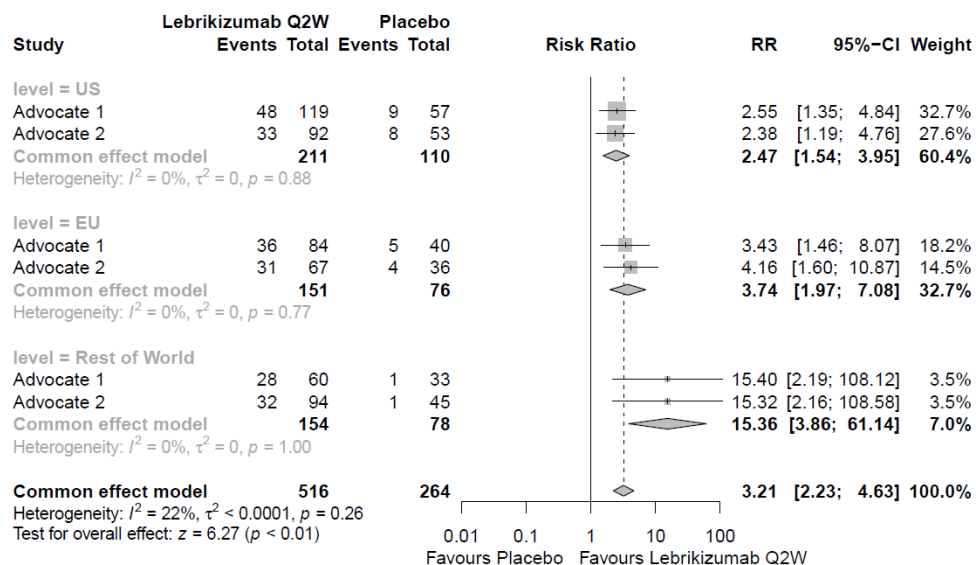


Abbildung 4-86: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (RR)

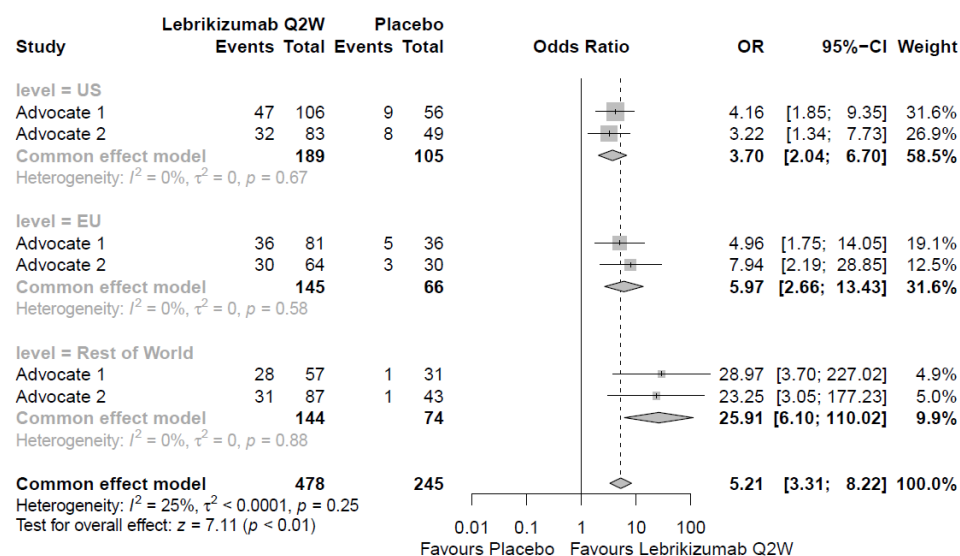


Abbildung 4-87: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (OR)

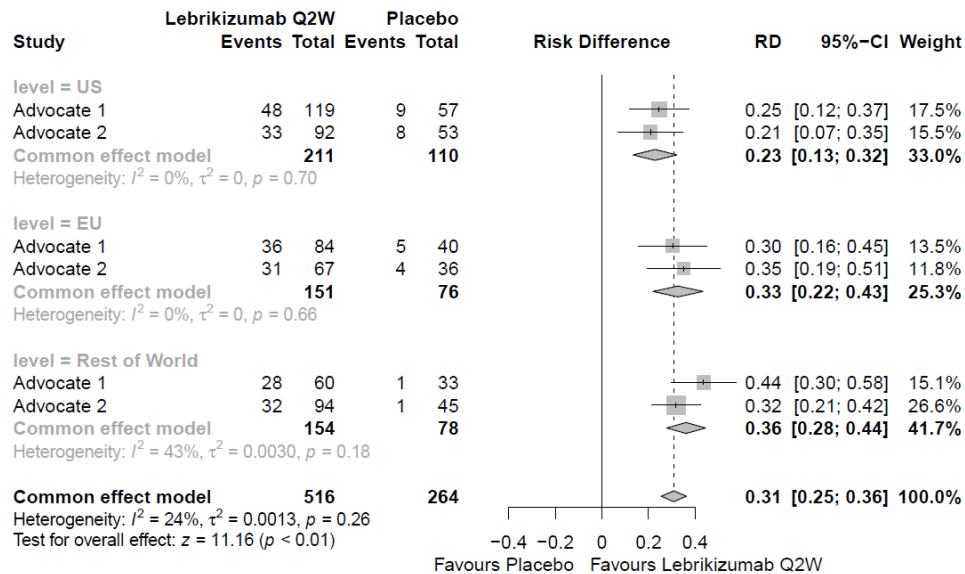


Abbildung 4-88: Forest-Plot zur Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 für den Endpunkt Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 16 – Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Region“ (RD)

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse: EASI-75 (Studie ADhere)

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für den Endpunkt EASI-75 für das Merkmal Geschlecht – Studie ADhere

Subgruppe	Lebrikizumab	Placebo	Behandlungseffekt Lebrikizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^d	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^d	RR [95-%-KI] ^a	OR [95-%-KI] ^a	RD [95-%-KI] ^b
			p-Wert ^c		
Interaktions-p-Wert 0,0080					
Frauen	47/70 (67,14)	20/33 (60,61)	1,108 [0,804; 1,526]	1,328 [0,563; 3,133]	0,0007 [-0,001; 0,003]
			0,5166		
Männer	50/75 (66,67)	6/33 (18,12)	3,667 [1,747; 7,695]	9,000 [3,290; 24,624]	0,005 [0,003; 0,007]
			< 0,0001		
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASI: Eczema Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; RR: Risk Ratio					
a) Odds Ratio und Relatives Risiko wurden nach Mantel-Hazel Methode berechnet und adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).					
b) RD adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren.					
c) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.					

Für den Anteil der Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 zeigt sich für das Merkmal „Geschlecht“ in der Studie ADhere ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen sind gleichgerichtet zugunsten von Lebrikizumab. Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab. Für Frauen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 4-69).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Merkmal „Geschlecht“ auszugehen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
ADvocate 1	ja [10]	ja [21]	ja [29]
ADvocate 2	ja [30]	ja [24]	ja [29]
ADhere	ja [31]	ja [26]	ja [32]

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 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-76: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-77: 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 4-78: 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 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende***

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: 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 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Lebrikizumab werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse der doppelblinden, multizentrischen, im Parallelgruppendesign durchgeführten Phase-3-Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere dargestellt. Alle drei Studien sind Placebo-kontrolliert und somit formal nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lebrikizumab gegenüber der zVT Dupilumab geeignet. Zudem ist die Studiendauer der Studie ADhere sowie die Studiendauer der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 bis zum Zeitpunkt der Re-Randomisierung gemäß den Vorgaben des G-BA mit 16 Wochen formal zu kurz, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere stellen die bestverfügbare Evidenz für Lebrikizumab dar und werden dementsprechend zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 sind alle drei Studien der Evidenzstufe 1 b und somit der höchsten Evidenzstufe für Einzelstudien zuzuordnen. Die Ergebnisse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a.

Die Studien zeichnen sich sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten durch ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft aus (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Zudem ist eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

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.

In der systematischen Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Lebrikizumab mit der zVT Dupilumab (ggf. In Kombination mit TCS und/oder TCI) ermöglicht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Ein adjustierter indirekter Vergleich von Lebrikizumab mit der zVT Dupilumab ist aufgrund methodischer Unterschiede im Design der jeweiligen Studien nicht adäquat umsetzbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Phase-3-Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 zu Woche 16 sowie die Ergebnisse der Phase-3-Studie ADhere zu Woche 16 als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab dargestellt. Ergänzend werden im vorliegenden Abschnitt die Ergebnisse der offenen Extensionsstudie ADjoin mit einer Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen dargestellt und diskutiert.

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 wurde eine Monotherapie mit Lebrikizumab gegenüber Placebo verglichen. Eine Therapieeskalation war in beiden Studienarmen mittels topischer oder systemischer Rescue-Medikation möglich. Das führte jedoch dazu, dass die Patienten regulär als Non-Responder gewertet wurden. Für das Dossier wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse berechnet und dargestellt, die die Daten von Patienten nach Erhalt einer Rescue-Medikation berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie ADhere wurde Lebrikizumab in Kombination mit TCS gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen.

Das Studiendesign und die Vergleichsintervention der ADhere-Studie wurde bei der Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Darstellung eines Zusatznutzens verwendet und führte zu einer Anerkennung des Zusatznutzens [35, 36].

Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie der Studie ADhere werden im Folgenden zusammengefasst und diskutiert.

Zur Einordnung des Therapieeffektes werden die Ergebnisse der Langzeit-Extensionsstudie ADjoin dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^b
<u>Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16</u>		
Morbidität		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	3,45 [2,42; 4,92]	< 0,01
Anteil an Patienten mit EASI-75	3,36 [2,54; 4,44]	< 0,01
Anteil der Patienten mit EASI-90	3,91 [2,62; 5,84]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-75	6,01 [3,20; 11,28]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-90	14,78 [2,92; 74,88]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,79 [2,63; 5,46]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,86 [2,67; 5,59]	< 0,01
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	3,98 [1,83; 8,64]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	2,66 [2,09; 3,39]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 zu Woche 16	5,79 [3,10; 10,81]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte	2,61 [1,82; 3,73]	< 0,01
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil an Patienten mit DLQI 0/1	3,23 [1,95; 5,37]	< 0,01
Anteil an Patienten mit DLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	2,28 [1,84; 2,83]	< 0,01
Anteil an Patienten mit CDLQI 0/1	2,57 [0,47; 14,06]	0,28
Anteil an Patienten mit CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	3,11 [1,04; 9,29]	0,04
<u>ADhere, Woche 16</u>		
Morbidität		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil an Patienten mit EASI-75	1,698 [1,233; 2,340]	0,0003

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit EASI-90	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil der Patienten mit SCORAD-75	2,807 [1,246; 6,322]	0,0056
Anteil der Patienten mit SCORAD-90	1,366 [0,458; 4,076]	0,7804
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,725 [1,074; 2,769]	0,0153
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS ≥ 5 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,771 [1,088; 2,882]	0,0126
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	1,457 [0,557; 3,808]	0,6205
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline	1,441 [1,011; 2,055]	0,0374
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score ≥ 2 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte	2,608 [0,986; 6,898]	0,0371
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte	1,366 [0,783; 2,381]	0,3036
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil an Patienten mit DLQI 0–1	2,822 [1,149; 6,932]	0,0168
Anteil an Patienten mit DLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,488 [1,102; 2,008]	0,0043
Anteil an Patienten mit CDLQI 0–1	10,469 [0,626; 175,010]	0,0189
Anteil an Patienten mit CDLQI ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkte	1,391 [0,708; 2,736]	0,4334
BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; VAS: visuelle Analogskala		
c) RR berechnet nach der Mantel-Hazel-Methode und adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).		
d) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.		

Tabelle 4-83: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95-%-KI]
Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline		
Morbidität		
Veränderung des EASI	-9,59 [-11,68; -7,49] < 0,01	-0,80 [-0,99; -0,61]
Veränderung des EASI-BSA	-16,51 [-20,04; -12,97] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,58]
Veränderung des POEM	-6,08 [-7,44; -4,73] < 0,01	-0,84 [-1,04; -0,64]
Veränderung des SCORAD	-18,81 [-22,48; -15,14] < 0,01	-0,98 [-1,18; -0,79]
Veränderung des Pruritus-NRS	-2,17 [-2,62; -1,72] < 0,01	-0,86 [-1,06; -0,67]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,76 [-0,94; -0,58] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,57]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,74 [-7,71; 2,24] 0,28	-0,13 [-0,63; 0,37]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-2,83 [-4,42; -1,24] < 0,01	-0,33 [-0,54; -0,13]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,04 [-7,56; 3,49] 0,47	-0,17 [-0,68; 0,33]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-3,20 [-4,74; -1,65] 0,71	-0,41 [-0,62; -0,21]
Veränderung des EQ-5D-VAS	6,14 [2,13; 10,15] < 0,01	0,29 [0,10; 0,47]

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95%-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI	-4,59 [-6,06; -3,13] < 0,01	-0,65 [-0,86; -0,44]
Veränderung des CDLQI	-5,83 [-9,77; -1,89] 0,51	-0,89 [-1,52; -0,26]
<u>ADhere, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline</u>		
Morbidität		
Veränderung des EASI	-7,95 [-10,771; -5,123] < 0,0001	-0,68 [-0,927; -0,374]
Veränderung des EASI-BSA	-18,46 [-22,380; -14,530] < 0,0001	-0,84 [-1,045; -0,625]
Veränderung des POEM	-4,00 [-6,256; -1,736] 0,0006	-0,46 [-0,755; -0,165]
Veränderung des SCORAD	-12,08 (2,59) [-17,202; -6,963] < 0,0001	-0,52 [-0,813; -0,221]
Veränderung des Pruritus-NRS	-0,99 (0,40) [-1,769; -0,203] 0,0139	-0,34 [-0,635; -0,048]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,28 (0,13) [-0,540; -0,010] 0,0421	-0,27 [-0,565; 0,021]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	3,42 (3,82) [-4,543; 11,390] 0,3807	0,26 [-0,381; 0,893]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,44 (2,03) [-5,477; 2,600] 0,4812	-0,10 [-0,425; 0,234]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	4,91 (4,14) [-3,719; 13,544] 0,2490	0,34 [-0,300; 0,978]

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD ^a [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^a [95-%-KI]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,14 (1,64) [-4,403; 2,115] 0,4875	-0,09 [-0,423; 0,236]
Veränderung der EQ-5D-VAS	3,25 (2,64) [-1,961; 8,457] 0,2201	0,14 [-0,148; 0,436]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI	-3,53 (0,93) [-5,358; -1,693] 0,0002	-0,23 [-0,522; 0,063]
Veränderung des CDLQI	-4,62 (1,27) [-7,220; -2,030] 0,0010	-0,45 [-0,744; -0,151]
BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala a) MMRM wurde bei fehlenden Datenpunkten angewendet. Patienten, die Rescue-Medication in Anspruch genommen haben wurden als fehlend gewertet. In das MMRM-Model gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.		

Tabelle 4-84: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab:
Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95%-KI] ^a	p-Wert
Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16		
Sicherheit		
UE	0,879 [0,799; 0,967]	0,0089
SUE	0,927 [0,602; 1,428]	0,7700
UESI		
Herpes oder Zoster Infektion	0,872 [0,644; 1,180]	0,3367
Konjunktivitis	1,323 [1,185; 1,477]	0,0003
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	1,078 [0,673; 1,726]	1,0000
ADhere, Woche 16		
Sicherheit		
UE	1,216 [0,856; 1,728]	0,3164
SUE	0,980 [0,090; 10,641]	1,000
UESI		
Herpes oder Zoster Infektion	2,451 [0,292; 20,608]	0,6664
Konjunktivitis	12,296 (0,738; 204,906)	0,0099
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	3,443 [0,180; 36,679]	0,5526
BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala; a) Das Relative Risiko samt Konfidenzintervall wurde mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.		

Mortalität

In der Studie ADvocate 1 verstarb während der 16-wöchigen Induktionsphase kein Patient. In der Studie ADvocate 2 verstarb ein Patient im Kontrollarm während der 16-wöchigen Induktionsphase. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Während der Studie ADhere verstarb kein Patient.

Morbidität

Ausprägung und Schwere der AD sowie die AD-bedingte Symptomatik und der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde in den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere mittels etablierter, patientenrelevanter Instrumente durch den Prüfarzt bzw. die Patienten selbst erhoben.

IGA

Mit Hilfe des Investigator Global Assessment (IGA) bewertet der Arzt den Schweregrad der AD des Patienten auf einer 5-stufigen Skala. Ein IGA-Score von 0 Punkten entspricht einem erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Hautzustand.

Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere zeigt sich zu Woche 16 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und einer Verbesserung um 2 Punkte gegenüber Baseline. Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ergibt, dass 36,17 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 10,45 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA-Score von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten einen erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Hautzustand gemäß IGA aufwiesen, war somit unter Lebrikizumab 3,45-mal höher als im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 3,45 [2,42; 4,92]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-82).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab. Zu Woche 104 haben 76,4 % der IGA 0 / 1 Responder zu Woche 16 aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 78,6 % der Responder zu Woche 16 aus ADhere im Lebrikizumab Q4W-Arm weiterhin einen IGA von 0 oder 1 erreicht.

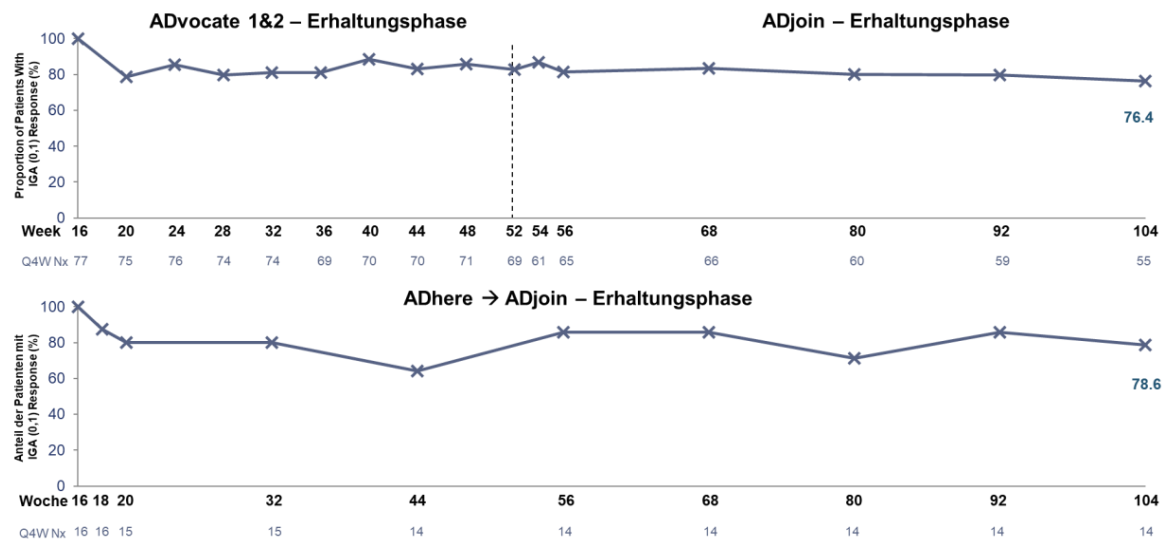


Abbildung 4-89: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (as observed)

EASI

Mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI) werden die betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen des Patienten (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) durch den Arzt bewertet. Die Operationalisierung erfolgt unter anderem als EASI-75 (75%ige Reduktion im EASI-Score gegenüber Baseline) und EASI-90 (90%ige Reduktion gegenüber Baseline). Beim EASI erreicht sowohl in der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in ADhere ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen EASI-75 und EASI-90 zu Woche 16 als im Vergleichsarm.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 53,37 % und im Vergleichsarm 15,68 % der Patienten einen EASI-75. Dadurch ergibt sich eine um den Faktor 3,36 höhere Wahrscheinlichkeit mit Lebrikizumab den EASI-75 zu erreichen (RR [95%-KI] 3,36 [2,54; 4,44]; $p < 0,01$). Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Auswertung des EASI-90, den 33,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 8,36 % im Placebo-Arm erreichen (RR von 3,91 [95%-KI: 2,62; 5,84]; $p < 0,01$). Sowohl für den EASI-75 als auch für den EASI-90 ergibt sich somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 66,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 39,39 % der Patienten mit Placebo + TCS einen EASI-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,70 [95%-KI: 1,23; 2,34]; $p < 0,01$. Ein ähnliches Bild eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiedes ergibt sich beim EASI-90, den 39,31 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,996 [95%-KI: 1,18; 3,38]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen am EASI-75 und EASI-90. Zu Woche 104 haben 96,3 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie und 96,0% der Patienten aus ADhere, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren einen EASI-75 erreicht. Ein EASI-90 wurde im Q4W-Arm von 82,5 % der Patienten aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 72,0 % der Patienten, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren, aus ADhere erreicht.

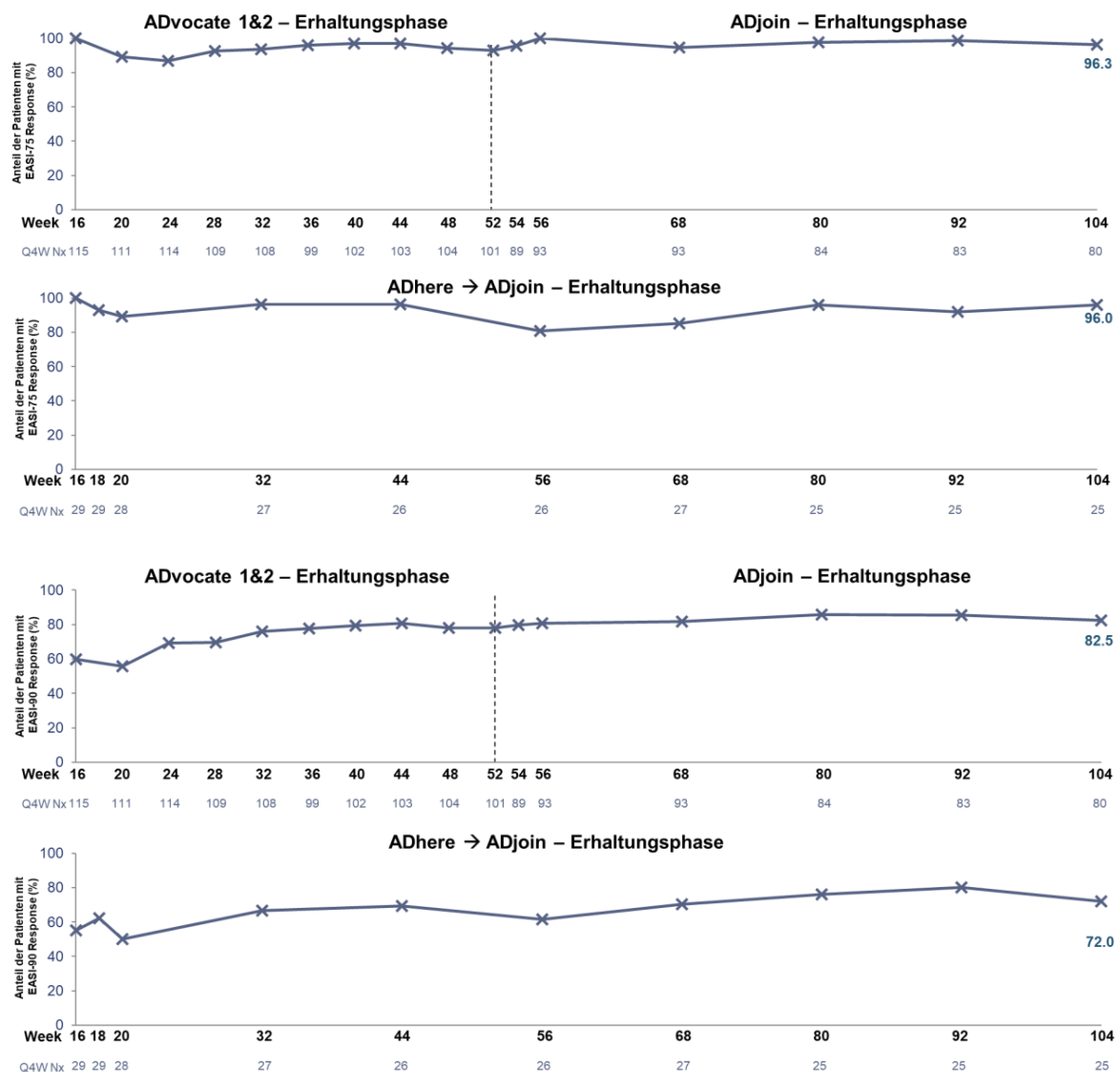


Abbildung 4-90: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (as observed)

SCORAD

Der *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD-)Index ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der AD. Das Ausmaß von sechs AD-spezifischen Symptomen wird auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwerwiegend) bewertet. SCORAD erfasst außerdem subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) und die betroffene Körperoberfläche. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Beim SCORAD erreicht sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen SCORAD-75 bzw. einen SCORAD-90 zu Woche 16 gegenüber dem Vergleichsarm. Dies entspricht einer Reduzierung des SCORAD um 75 % bzw. 90 %.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 21,63 % und im Vergleichsarm 3,48 % der Patienten einen SCORAD-75. Dadurch ergibt sich eine um 6,01-mal höhere Wahrscheinlichkeit einen SCORAD-75 mit Lebrikizumab zu erreichen [95%-KI: 3,20; 11,28]; $p < 0,01$. Das Ergebnis ist konsistent beim SCORAD-90, den 8,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 0,35 % im Placebo-Arm erreichen (RR von 14,78 [95%-KI: 2,92; 74,88]; $p < 0,01$). Für den SCORAD-75 und SCORAD-90 ergibt sich somit jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 25,52 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 9,09 % der Patienten mit Placebo + TCS einen SCORAD-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,81 [95%-KI: 1,25; 6,32]; $p < 0,01$. Beim SCORAD-90, den 8,28 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 6,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen beträgt das RR 1,37 [95%-KI: 0,46; 4,08]; $p = 0,7804$. Es liegt ein numerischer Vorteil für Lebrikizumab + TCS bei SCORAD-90 vor. Für den SCORAD-75 ist das Ergebnis zugunsten von Lebrikizumab + TCS statistisch signifikant.

Pruritus-NRS

Mittels höchstem *Pruritus-Numerical Rating Scale* (NRS) Wert der letzten 24 Stunden geben die Patienten selbst die Stärke ihres schwersten Pruritus auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Juckreiz) an, und zwar in Bezug auf die vergangenen 24 Stunden. Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere erreicht ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab eine Pruritus-NRS Verbesserung von mindestens 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline gegenüber dem Vergleichsarm. Dies trifft sowohl bei Patienten zu, die mindestens einen Pruritus-NRS von 4 zu Baseline hatten, als auch bei Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5 zu Baseline.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 40,31 % und im Vergleichsarm 10,61 % der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 4 zu Baseline eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 3,79 [95%-KI: 2,63; 5,46] und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ($p = < 0,01$). Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5

zu Baseline, die eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreicht haben. Dies konnten 42,68 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,02 % im Vergleichsarm erreichen (RR von 3,86 [95%-KI: 2,67; 5,59]; $p < 0,01$).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS (siehe Tabelle 4-82).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen an der Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Zu Woche 104 haben 89,7 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, die zu Woche 16 eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht hatten, eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte aufrechterhalten. Das Ansprechen war über diesen Zeitraum stabil.

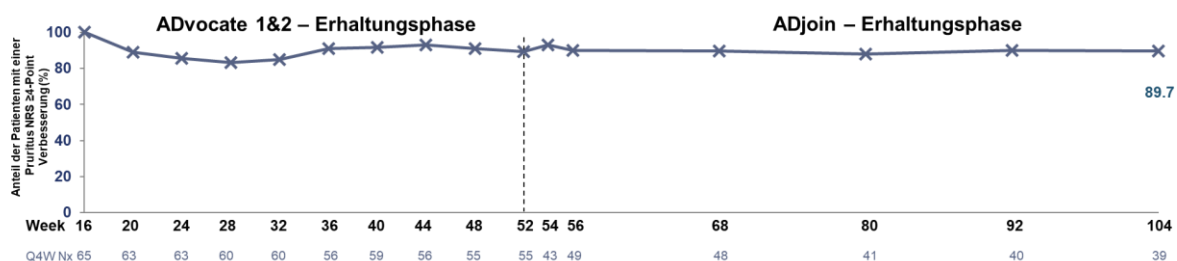


Abbildung 4-91: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (*as observed*)

POEM

Mittels dem speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entwickelten *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) gibt der Patient selbst die Häufigkeit seiner Symptome in Bezug auf die vergangene Woche an. Der POEM umfasst 7 Fragen zu den Symptomen Pruritus, Hauttrockenheit, Blutungen und Nässen der Haut, Schuppung der Haut, und Schlafstörungen, deren Häufigkeit jeweils auf einer Skala von 0 (an keinem Tag) bis 4 (an jedem Tag) bewertet werden.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 10,64 % und im Vergleichsarm 2,44 % der Patienten einen POEM von 0 – 2 zu Woche 16. Dadurch ergibt sich eine 3,98-fach höhere Wahrscheinlichkeit für den Lebrikizumab-Arm diesen Endpunkt zu erreichen [95 % KI: 1,83; 8,64]. Dieser Unterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant ($p = < 0,01$). Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. Dies ist bei 53,90 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 20,21 % im Vergleichsarm der Fall (RR von 2,66 [95%-KI: 2,09; 3,39]; $p < 0,01$).

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 11,03 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen POEM von 0–2. Das entspricht einem

relativen Risiko von 1,46 [95%-KI: 0,56; 3,81]; $p = 0,6205$. Der Vorteil ist nicht statistisch signifikant. Ein signifikanter Vorteil ergibt sich hingegen beim Anteil der Patienten mit einer POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 52,41 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 36,36 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,44 [95%-KI: 1,01; 2,06]; $p = 0,0374$).

Sleep-Loss-Score

Aufgrund der Symptomatik, und zwar insbesondere des Pruritus, leiden viele Patienten mit AD an Schlafstörungen. Schlafstörungen wurden mit Hilfe des *Sleep-Loss-Scores* erhoben. Die Patienten bewerteten selbst ihre Schlafstörungen in Bezug auf die vergangene Nacht auf einer 5-stufigen Likert-Skala (*Sleep-Loss-Score*) von 0 (keine Schlafstörung) bis 4 (kann überhaupt nicht schlafen).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 32,87 % und im Vergleichsarm 5,32 % der Patienten mit einem *Sleep-Loss-Score* von mindestens 2 zu Baseline eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte zu Woche 16. Dadurch ergibt sich ein signifikantes und klinisch relevantes relatives Risiko von 5,79 ([95%-KI: 3,10; 10,81]; $p = < 0,01$) für diesen Endpunkt.

Auch in der Studie ADhere ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Lebrikizumab. So erreichen zu Woche 16 30,68 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 11,76 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,61 [95 % KI: 0,99; 6,90]; $p = 0,0371$.

EQ-5D-VAS

Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-5L) ist ein anerkanntes, patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-5L besteht u. A. aus einer visuellen Analogskala (VAS), die hier betrachtet wird.

Anhand der EQ-5D-VAS berichten die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Die Skala reicht von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 28,19 % und im Vergleichsarm 10,80 % der Patienten eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 2,61 ([95%-KI: 1,82; 3,73]; $p = < 0,01$) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 26,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 19,70 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,37 [95%-KI: 0,78; 2,38]; $p = 0,3036$. Der Vorteil ist somit statistisch nicht signifikant.

Fazit zur Morbidität

Mit Fokus auf den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie der Studie ADhere eine deutliche Verbesserung der Morbidität bezogen auf die Linderung der Hautsymptome, der Reduzierung des Pruritus und die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Alle Instrumente zeigten für den Vergleich der Lebrikizumab Monotherapie gegenüber Placebo einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab. Lebrikizumab + TCS zeigte gegenüber Placebo + TCS über alle Endpunkte hinweg ebenfalls einen Vorteil, der mit wenigen Ausnahmen statistisch signifikant und klinisch relevant war. Die Ergebnisse der Studie ADjoin zeigen, dass die signifikanten Verbesserungen mit der Lebrikizumab Q4W-Dosierung über einen langen Zeitraum gehalten werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**DLQI / CDLQI**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des DLQI (Patienten ab 17 Jahren) und des CDLQI (Patienten ≤ 16 Jahre) erhoben.

Beim DLQI erreicht in der Meta-Analyse und in ADhere ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab bzw. Lebrikizumab + TCS einen DLQI von 0 oder 1 bzw. eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo bzw. Placebo + TCS.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichten im Behandlungsarm 19,68 % und im Vergleichsarm 5,57 % der Patienten einen DLQI von 0 oder 1. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 3,23 ([95%-KI: 1,95; 5,37]; $p < 0,01$), was einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab entspricht. Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. 66,97 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 29,28 % im Placebo-Arm erreichen diesen Endpunkt (RR von 2,28 [95 % KI: 1,84; 2,83]; $p < 0,01$).

In der ADhere Studie erreichen zu Woche 16 21,38 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen DLQI von 0 oder 1. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,82 ([95%-KI: 1,15; 6,93]; $p = 0,0168$) und bestätigt somit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Lebrikizumab. Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil ergibt sich auch beim Anteil der Patienten mit einer DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 75,96 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 51,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,49 [95 % KI: 1,10; 2,01]; $p < 0,01$).

Die Analyse des CDLQI ergibt jeweils numerische Vorteile zugunsten von Lebrikizumab. Durch die relativ kleine Patientenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nicht für alle Analysen statistisch signifikant.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Bezug auf den medizinischen Nutzen zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie in der Studie ADhere eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten ab 17 Jahren, die den DLQI ausfüllten. Für die jüngeren Patienten von 12 bis 16 Jahren, bei denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CDLQI ermittelt wurde, ließ sich ein numerischer Vorteil ableiten.

Sicherheit

Die Ergebnisse der Studien, die in diesem Dossier dargestellt werden, bestätigen das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil einer Behandlung mit Lebrikizumab oder Lebrikizumab + TCS und dessen gute Verträglichkeit.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, mit mindestens einem SUE, und der Studienabbrecher nach einem UE unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen eine numerische Verringerung des Risikos durch die Behandlung mit Lebrikizumab bei den Herpes- oder Zoster Infektionen in der Meta-Analyse (RR 0,88 [95%-KI 0,80; 0,97]; $p = 0,3367$) und eine numerische Erhöhung bei ADhere (RR 2,45 [95%-KI 0,29; 20,61]; $p = 0,67$). Bei Parasitären Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen gibt es ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse des Clusters Konjunktivitis treten häufiger bei Patienten auf, die die Lebrikizumab-Behandlung erhielten (10,48 % vs. 3,50 % in der ADvocate Meta-Analyse mit einem RR von 1,32 [95%-KI 1,19; 1,48]; $p < 0,01$), oder die Lebrikizumab + TCS-Behandlung erhielten (7,84 % vs. 0 % in der ADhere Studie mit einem RR von 12,30 [95%-KI 0,738; 204,91]; $p < 0,01$). Hier liegt ein Unterschied sowohl für die Behandlung mit Lebrikizumab als auch Lebrikizumab + TCS gegenüber den Vergleichsarmen vor. Hervorzuheben ist jedoch, dass keine Konjunktivitisfälle als „schwer“ eingestuft wurden.

Die *long-term-extension* Studie ADjoin bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Lebrikizumab. Nur 2 Patienten des Q4W-Arms (1,6 %) brachen die Behandlung aufgrund von UEs zwischen Woche 52 und Woche 104 (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. zwischen Woche 16 und Woche 104 (ADhere) ab. 6 Patienten (4,7 %) des Q4W-Arms hatten in diesem Zeitraum ein schweres und 5 Patienten (3,9 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt war das Sicherheitsprofil konsistent mit den vorhergegangenen ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere Studien.

Fazit zur Sicherheit

Auf Basis der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, sowie der ADhere Studie zeigt sich, dass das Sicherheitsprofil von Lebrikizumab und Lebrikizumab + TCS mit dem von Placebo bzw. Placebo + TCS vergleichbar ist. Mit Ausnahme von Konjunktivitis gab es kein PT, welches signifikant häufiger im Lebrikizumab Behandlungsarm auftrat. Die Ereignisse des PTs Konjunktivitis waren nicht als „schwer“ eingestuft. Auch langfristig bleibt das Sicherheitsprofil in der *long-term-extension* Studie ADjoin gut.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich über alle untersuchten Endpunkte hinweg im vorliegenden Dossier dargestellten Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie ADhere. So zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Morbidität der Patienten gemessen an der Verbesserung der Hautsymptome, des Pruritus, der betroffenen Körperoberfläche, der Schlafstörungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Lebrikizumab zeichnet sich zudem durch ein gutes Sicherheitsprofil über einen langen Zeitraum aus.

Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil bleibt auch über die Erhaltungsphase in ADvocate 1 und ADvocate 2 bis Woche 52 stabil. In der *long-term-extension* Studie ADjoin konnte zudem eine gute Wirksamkeit anhand der Endpunkte IGA 0/1, EASI-75 und EASI-90 bis Woche 104 für die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere nachgewiesen werden.

Gegenüber der zVT Dupilumab liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben würden. Ein formaler Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt

Es liegt keine direkt vergleichende Evidenz zwischen Lebrikizumab und der zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben würden. Es kann somit formal kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT belegt werden.

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 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

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 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

1. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
2. Okragly A (2021): Comparison of the affinity and in vitro activity of lebrikizumab, tralokinumab, and cendakimab, 4th Inflammatory Skin Disease Summit, New York, November 3-6, 2021. *Exp Dermatol*; 30 Suppl 2(S2):3-43.
3. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch 2023-B-139 - vertraulich.
5. Ferrucci SM, Tavecchio S, Marzano AV, Buffon S (2023): Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 13(5):1071-81.
6. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*; 135(4):984-91.
7. Augustin M, Misery L, von Kobyletzki L, Armario-Hita JC, Mealing S, Redding M (2022): Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36 (Suppl 7):3-16.
8. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Eli Lilly and Company (2022): Clinical Study Report J2T-DM-KGAB/DRM06-AD04 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - vertraulich.
11. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL (2022): The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*; 33(3):187-92.
12. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. (2022): EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>.
13. AWMF (2023): S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
14. 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. [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
15. 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). [Zugriff: 2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.

16. Kido-Nakahara M, Nakahara T, Yasukochi Y, Ulzii D, Furue M (2020): Patient-Oriented Eczema Measure score: A Useful Tool for Web-Based Surveys in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*; 100(10):adv00159.
17. Yosipovitch G, Rams A, Baldasaro J, Bunod L, Delbecq L, Strzok S, et al. (2021): Content Validity And Assessment Of The Psychometric Properties And Score Interpretation Of A Pruritus Numeric Rating Scale In Atopic Dermatitis. [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://djbpnexxepdyt.cloudfront.net/radv/December2021/618_Poster_Sleep-Loss-Scale_Yosipovitch-et-al_1639154041257.pdf.
18. Schalet BD, Pilkonis PA, Yu L, Dodds N, Johnston KL, Yount S, et al. (2016): Clinical validity of PROMIS Depression, Anxiety, and Anger across diverse clinical samples. *J Clin Epidemiol*; 73:119-27.
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Modul 4 E, Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. [Zugriff: 10.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16_Modul4E_Dupilumab.pdf.
20. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc*; 9(2):169-80.
21. Eli Lilly and Company (2019): 17801 2019-002932-10 (EudraCT Number) J2T-DM-KGAB (Other Identifier: Eli Lilly and Company) DRM06-AD04 (Other Identifier: Dermira, Inc.) - Evaluation of the Efficacy and Safety of Lebrikizumab (LY3650150) in Moderate to Severe Atopic Dermatitis (ADvocate1) (NCT04146363). Stand des Eintrags: 30.11.2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04146363>
22. Eli Lilly and Company (2019): DRM06-AD05 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - Eu-Ctr (2019-002933-12). [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002933-12>
23. Eli Lilly and Company (2019): 17801 DRM06-AD04 J2T-DM-KGAB 2019-002932-10 - A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04146363). Stand des Eintrags: 03.08.2021. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146363>
24. Eli Lilly and Company (2019): Evaluation of the Efficacy and Safety of Lebrikizumab (LY3650150) in Moderate to Severe Atopic Dermatitis (ADvocate2) - Evaluation of the Efficacy and Safety of Lebrikizumab (LY3650150) in Moderate to Severe Atopic Dermatitis (ADvocate2) (NCT04178967). Stand des Eintrags: 24.05.2023. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04178967>
25. Eli Lilly and Company (2019): 2019-002933-12 DRM06-AD05 17802 J2T-DM-KGAC - A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. - WHO ICTRP (NCT04178967). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178967>
26. Eli Lilly and Company (2020): Safety and Efficacy of Lebrikizumab (LY3650150) in Combination With Topical Corticosteroid in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. (ADhere) (NCT04250337). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 22.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250337?term=NCT04250337>
27. Eli Lilly and Company (2020): DRM06-AD06 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in

Combination with Topical Corticosteroid Treatment in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - Eu-Ctr (2019-004300-34). [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004300-34>

28. Eli Lilly and Company (2020): 17803 DRM06-AD06 2019-004300-34 J2T-DM-KGAD - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used In Combination With Topical Corticosteroid Treatment In Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04250337). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04250337>

29. Paller AS, Flohr C, Eichenfield LF, Irvine AD, Weisman J, Soung J, et al. (2023): Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 13(7):1517-34.

30. Eli Lilly and Company (2022): Full Clinical Study Report Study J2T-DM-KGAC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - vertraulich.

31. Eli Lilly and Company (2022): A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Lebrikizumab When Used In Combination With Topical Corticosteroid Treatment In Patients With Moderate-Tosevere Atopic Dermatitis - vertraulich.

32. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. (2023): Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol*; 159(2):182-91.

33. 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.

34. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, et al. (2020): Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(6):1263-72.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): 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). [Zugriff: 23.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.

37. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ 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

Tabelle 4-86: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	1946–3. Oktober 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [37]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lebrikizumab.mp.	149
2	Ebglyss.mp.	0
3	TNX 650.mp. or TNX650.mp.	0
4	953400-68-5.mp.	0
5	DRM 06.mp. or DRM06.mp.	0
6	LY 3650150.mp. or LY3650150.mp.	0
7	MILR-1444A.mp. or MILR1444A.mp. or MILR 1444A.mp.	0
8	MILR-1444Ab.mp. or MILR1444Ab.mp. or MILR 1444Ab.mp.	0
9	RG 3637.mp. or RG3637.mp.	0
10	RO 5490255.mp. or RO5490255.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	149
12	exp dermatitis/	115932
13	exp neurodermatitis/	1609
14	exp eczema/	12794
15	neuroderm*.mp.	1952
16	dermatit*.mp.	106010
17	(eczema or ekzem*).mp.	25012
18	(besnier* and prurig*).mp.	80
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	145983
20	11 and 19	67
21	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1096582
22	20 and 21	21

Tabelle 4-87: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.10.2023	
Zeitsegment	1974–4. Oktober 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [37]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lebrikizumab.mp.	841
2	Ebglyss.mp.	0
3	TNX 650.mp. or TNX650.mp.	10
4	953400-68-5.mp.	0
5	DRM 06.mp. or DRM06.mp.	1
6	LY 3650150.mp. or LY3650150.mp.	1
7	MILR-1444A.mp. or MILR1444A.mp. or MILR 1444A.mp.	11
8	MILR-1444Ab.mp. or MILR1444Ab.mp. or MILR 1444Ab.mp.	0
9	RG 3637.mp. or RG3637.mp.	1
10	RO 5490255.mp. or RO5490255.mp.	1
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	848
12	exp dermatitis/	187009
13	exp neurodermatitis/	3375
14	exp eczema/	36885
15	neuroderm*.mp.	3173
16	dermatit*.mp.	160194
17	(eczema or ekzem*).mp.	49767
18	(besnier* and prurig*).mp.	35
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	217128
20	11 and 19	312
21	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2259532
22	20 and 21	112

Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.10.2023	
Zeitsegment	Stand: September 2023	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lebrikizumab.mp.	115
2	Ebglyss.mp.	0
3	TNX 650.mp. or TNX650.mp.	8
4	953400-68-5.mp.	5
5	DRM 06.mp. or DRM06.mp.	2
6	LY 3650150.mp. or LY3650150.mp.	6
7	MILR-1444A.mp. or MILR1444A.mp. or MILR 1444A.mp.	13
8	MILR-1444Ab.mp. or MILR1444Ab.mp. or MILR 1444Ab.mp.	0
9	RG 3637.mp. or RG3637.mp.	0
10	RO 5490255.mp. or RO5490255.mp.	12
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	116
12	exp dermatitis/	5462
13	exp neurodermatitis/	76
14	exp eczema/	1466
15	neuroderm*.mp.	178
16	dermatit*.mp.	10577
17	(eczema or ekzem*).mp.	4796
18	(besnier* and prurig*).mp.	8
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	13373
20	11 and 19	42

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Tabelle 4-89: Recherche im Studienregister ICTRP

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lebrikizumab AND Dermatitis OR Ebglyss AND Dermatitis OR TNX 650 AND Dermatitis OR TNX650 AND Dermatitis OR 953400-68-5 AND Dermatitis OR DRM 06 AND Dermatitis OR DRM06 AND Dermatitis OR LY 3650150 AND Dermatitis OR LY3650150 AND Dermatitis OR MILR-1444A AND Dermatitis OR MILR1444A AND Dermatitis OR MILR 1444A AND dermatitis OR MILR-1444Ab AND Dermatitis OR MILR1444Ab AND Dermatitis OR MILR 1444Ab AND Dermatitis OR RG 3637 AND Dermatitis OR RG3637 AND Dermatitis OR RO 5490255 AND Dermatitis OR RO5490255 AND Dermatitis OR Lebrikizumab AND Neurodermatitis OR Ebglyss AND Neurodermatitis OR TNX 650 AND Neurodermatitis OR TNX650 AND Neurodermatitis OR 953400-68-5 AND Neurodermatitis OR DRM 06 AND Neurodermatitis OR DRM06 AND Neurodermatitis OR LY 3650150 AND Neurodermatitis OR LY3650150 AND Neurodermatitis OR MILR-1444A AND Neurodermatitis OR MILR1444A AND Neurodermatitis OR MILR 1444A AND Neurodermatitis OR MILR-1444Ab AND Neurodermatitis OR MILR1444Ab AND Neurodermatitis OR MILR 1444Ab AND Neurodermatitis OR RG 3637 AND Neurodermatitis OR RG3637 AND Neurodermatitis OR RO 5490255 AND Neurodermatitis OR RO5490255 AND Neurodermatitis OR Lebrikizumab AND Eczema OR Ebglyss AND Eczema OR TNX 650 AND Eczema OR TNX650 AND Eczema OR 953400-68-5 AND Eczema OR DRM 06 AND Eczema OR DRM06 AND Eczema OR LY 3650150 AND Eczema OR LY3650150 AND Eczema OR MILR-1444A AND Eczema OR MILR1444A AND Eczema OR MILR 1444A AND Eczema OR MILR-1444Ab AND Eczema OR MILR1444Ab AND Eczema OR MILR 1444Ab AND Eczema OR RG 3637 AND Eczema OR RG3637 AND Eczema OR RO 5490255 AND Eczema OR RO5490255 AND Eczema OR Lebrikizumab AND Besnier OR Ebglyss AND Besnier OR TNX 650 AND Besnier OR TNX650 AND Besnier OR 953400-68-5 AND Besnier OR DRM 06 AND Besnier OR DRM06 AND Besnier OR LY 3650150 AND Besnier OR LY3650150 AND Besnier OR MILR-1444A AND Besnier OR MILR1444A AND Besnier OR MILR 1444A AND Besnier OR MILR-1444Ab AND Besnier OR MILR1444Ab AND Besnier OR MILR 1444Ab AND Besnier OR RG 3637 AND Besnier OR RG3637 AND Besnier OR RO 5490255 AND Besnier OR RO5490255 AND Besnier OR Lebrikizumab AND Prurigo OR Ebglyss AND Prurigo OR TNX 650 AND Prurigo OR TNX650 AND Prurigo OR 953400-68-5 AND Prurigo OR DRM 06 AND Prurigo OR DRM06 AND Prurigo OR LY 3650150 AND Prurigo OR LY3650150 AND Prurigo OR MILR-1444A AND Prurigo OR MILR1444A AND Prurigo OR MILR 1444A AND Prurigo OR MILR-1444Ab AND Prurigo OR MILR1444Ab AND Prurigo OR MILR 1444Ab AND Prurigo OR RG 3637 AND Prurigo OR RG3637 AND Prurigo OR RO 5490255 AND Prurigo OR RO5490255 AND Prurigo
Treffer	52 Einträge für 25 Studien

Tabelle 4-90: Recherche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	ClinicalTrials.gov
Datum der Suche	05.10.2023
Eingabeoberfläche	Eingabefelder Condition or disease und Intervention/Treatment
Suchstrategie	Eingabefeld Intervention/Treatment: Lebrikizumab OR Ebglyss OR "TNX 650" OR TNX650 OR 953400-68-5 OR "DRM 06" OR DRM06 OR "LY 3650150" OR LY3650150 OR MILR-1444A OR MILR1444A OR "MILR 1444A" OR MILR-1444Ab OR MILR1444Ab OR "MILR 1444Ab" OR "RG 3637" OR RG3637 OR "RO 5490255" OR RO5490255 Eingabefeld Condition or disease: Dermatitis OR Neurodermatitis OR Eczema OR Besnier OR Prurigo
Treffer	17

Tabelle 4-91: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.10.2023
Eingabeoberfläche	Basic
Suchstrategie	(Lebrikizumab OR Ebglyss OR "TNX 650" OR TNX650 OR 953400-68-5 OR "DRM 06" OR DRM06 OR "LY 3650150" OR LY3650150 OR MILR-1444A OR MILR1444A OR "MILR 1444A" OR MILR-1444Ab OR MILR1444Ab OR "MILR 1444Ab" OR "RG 3637" OR RG3637 OR "RO 5490255" OR RO5490255) AND (Dermatitis OR Neurodermatitis OR Eczema OR Besnier OR Prurigo)
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Publikationen 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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-92: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Titel: An Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated With Dupilumab ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05369403 Stand des Eintrages: 14.09.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05369403	A3
2	Titel: An Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04250350 Stand des Eintrages: 24.02.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04250350	A3
3	Titel: An Open-Label, 24-Week Study to Investigate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and Skin of Color ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05372419 Stand des Eintrages: 15.09.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05372419	A3
4	Titel: A Phase 3, 16-week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Impact of Lebrikizumab on Vaccine Responses in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04626297 Stand des Eintrages: 28.08.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04626297	A3
5	Titel: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04178967 Stand des Eintrages: 24.05.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04178967	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
6	Titel: A Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ADjoin)) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04392154 Stand des Eintrages: 14.09.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04392154	A3
7	Titel: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04146363 Stand des Eintrages: 30.11.2022 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04146363	A3
8	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03443024 Stand des Eintrages: 04.05.2021 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03443024	A3
9	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lebrikizumab Compared to Placebo in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05559359 Stand des Eintrages: 29.09.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05559359	A3
10	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used In Combination With Topical Corticosteroid Treatment In Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04250337 Stand des Eintrages: 09.05.2022 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04250337	A3
11	Titel: A Phase 3, Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05735483 Stand des Eintrages: 15.08.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05735483	A3
12	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04760314 Stand des Eintrages: 23.08.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04760314	A3
13	Titel: A Phase 3b, Open-label Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Lebrikizumab Treatment in Adults and Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05990725 Stand des Eintrages: 14.08.2023 [Zugriff 05.10.2023].	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05990725	
14	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05149313 Stand des Eintrages: 19.01.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05149313	A3
15	Titel: A 2-year Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05916365 Stand des Eintrages: 23.06.2023 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05916365	A3
16	Titel: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients With Persistent Moderate to Severe Atopic Dermatitis That is Inadequately Controlled by Topical Corticosteroids ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02340234 Stand des Eintrages: 02.10.2017 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02340234	A3
17	Titel: An Open-Label Study to Evaluate the Safety of Lebrikizumab Compared to Topical Corticosteroids in Adult Patients With Persistent, Moderate to Severe Atopic Dermatitis ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02465606 Stand des Eintrages: 27.01.2020 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02465606	A3

Tabelle 4-93: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
18	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis EudraCT Number: 2019-004300-34 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004300-34	A3
19	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis EudraCT Number: 2019-002933-12 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002933-12	A3
20	Titel: A Long-Term Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis EudraCT Number: 2020-001211-24 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001211-24	A3
21	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis EudraCT Number: 2019-002932-10 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002932-10	A3
22	Titel: An Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis EudraCT Number: 2019-004301-28 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004301-28	A3
23	Titel: A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lebrikizumab in patients with persistent moderate to severe atopic dermatitis that is inadequately controlled by topical corticosteroids EudraCT Number: 2014-000049-56 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000049-56	A3
24	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable EudraCT Number: 2021-002967-23 [Zugriff 05.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002967-23	A3

Tabelle 4-94: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ICTRP mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
25	Titel: A Phase 3b, Open-label Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Lebrikizumab Treatment in Adults and Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT05990725 Stand des Eintrages: 21.08.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990725	A3
26	Titel: A Phase 3, Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - J2T-MC-KGBJ/DRM06-AD16 Main ID: JPRN-jRCT2031230146 Stand des Eintrages: 25.08.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230146	A3
27	Titel: A 2-year Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT05916365 Stand des Eintrages: 03.07.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05916365	A3
28	Titel: A Phase 3, Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT05735483 Stand des Eintrages: 21.08.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05735483	A3
29	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lebrikizumab Compared to Placebo in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: JPRN-jRCT2031220533 Stand des Eintrages 225.08.2023: [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220533	A3
30	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lebrikizumab Compared to Placebo in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT05559359 Stand des Eintrages: 03.10.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05559359	A3
31	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Lebrikizumab Compared to Placebo in Participants 6 Months to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT05372419 Stand des Eintrages: 26.09.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372419	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
32	Titel: An Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated With Dupilumab Main ID: NCT05369403 Stand des Eintrages: [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05369403	A3
33	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable Main ID: NCT05149313 Stand des Eintrages: 30.01.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05149313	A3
34	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. - ADvantage- WHO ICTRP Main ID: EUCTR2021-002967-23-BE Stand des Eintrages: 29.11.2021 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002967-23-BE	A3
35	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. - ADvantage- WHO ICTRP Main ID: Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with AD not adequately controlled or non-eligible for cyclosporine Stand des Eintrages: 13.12.2021 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002967-23-PL	A3
36	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. - ADvantage- WHO ICTRP Main ID: EUCTR2021-002967-23-ES Stand des Eintrages: 06.12.2021 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002967-23-ES	A3
37	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. - ADvantage- WHO ICTRP Main ID: EUCTR2021-002967-23-FR Stand des Eintrages: 08.11.2021 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002967-23-FR	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
38	Titel: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adult and Adolescent Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis That Are Not Adequately Controlled With Cyclosporine or For Whom Cyclosporine is Not Medically Advisable. - ADvantage- WHO ICTRP Main ID: EUCTR2021-002967-23-DE Stand des Eintrages: 04.04.2022 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002967-23-DE	A3
39	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - J2E-JE-KGAL Main ID: JPRN-jRCT2031200389 Stand des Eintrages 25.08.2023: [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200389	A3
40	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - J2E-JE-KGAL Main ID: NCT04760314 Stand des Eintrages: 13.03.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760314	A3
41	Titel: A Phase 3, 16-week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Impact of Lebrikizumab on Vaccine Responses in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT04626297 Stand des Eintrages: 31.10.2022 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626297	A3
42	Titel: A Phase 3, 16-week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Impact of Lebrikizumab on Vaccine Responses in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT04392154 Stand des Eintrages: 26.09.2023 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04392154	A3
43	Titel: An Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT04250350 Stand des Eintrages: 29.07.2022 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04250350	A3
44	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used In Combination With Topical Corticosteroid Treatment In Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis. Main ID: NCT04250337 Stand des Eintrages: 16.05.2022 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04250337	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
45	Titel: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Main ID: NCT04178967 Stand des Eintrages: 27.06.2022 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178967	A3
46	Titel: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Main ID: NCT04146363 Stand des Eintrages: 30.08.2021 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146363	A3
47	Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT03443024 Stand des Eintrages: 12.12.2020 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03443024	A3
48	Titel: An Open-Label Study to Evaluate the Safety of Lebrikizumab Compared to Topical Corticosteroids in Adult Patients With Persistent, Moderate to Severe Atopic Dermatitis Main ID: NCT02465606 Stand des Eintrages 12.12.2020: [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465606	A3
49	Titel: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients With Persistent Moderate to Severe Atopic Dermatitis That is Inadequately Controlled by Topical Corticosteroids Main ID: NCT02340234 Stand des Eintrages: 16.12.2017 [Zugriff 04.10.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340234	A3

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 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADvocate 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele Die Studie ADvocate 1 soll die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab als Monotherapie bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bestätigen, und zwar in einer 16-wöchigen Induktionsphase und einer 36-wöchigen Erhaltungsphase. Hypothese Die Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg alle 2 Wochen (Q2W) erhalten und die in Woche 16 einen <i>Investigator's Global Assessment</i>- (IGA)- Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und die in Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen (jeweils bezogen auf die ITT-Population). Eine weitere Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg Q2W erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 (Reduktion um 75 % im <i>Eczema Area and Severity Index</i>) erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen (jeweils bezogen auf die ITT-Population).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ADvocate 1 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. An Tag 1 wurden geeignete Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lebrikizumab 250 mg Q2W und Placebo Q2W randomisiert. Patienten, die während der 16-wöchigen Induktionsphase auf die Therapie ansprachen, wurden zu Woche 16 im Verhältnis 2:2:1 auf die folgenden 3 Arme re-randomisiert. Dabei wurden sowohl Patienten, die auf Lebrikizumab angesprochen hatten (<i>Maintenance Primary Population</i>) als auch Patienten, die auf Placebo angesprochen hatten (<i>Maintenance Secondary Population</i>) re-randomisiert: • Lebrikizumab 250 mg Q2W subkutan • Lebrikizumab 250 mg Q4W subkutan und Placebo Q4W subkutan im Wechsel • Placebo Q2W subkutan Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen oder die von Baseline bis Woche 16 eine topische oder systemische Rescue-Medikation erhielten, wurden einem Escape-Arm zugewiesen und erhielten unverblindet Lebrikizumab 250 mg Q2W bis Woche 52.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment vom 16. Oktober 2019 • Klarstellung der primären, co-primären und sekundären Endpunkte, die für die FDA und EMA analysiert werden • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 10 zur Verwendung von Verhütungsmitteln nach der letzten Dosis der Studienmedikation (erhöht von 17 auf 18 Wochen) • Einschlusskriterium 11 wurde hinzugefügt, um zu verlangen, dass männliche Teilnehmer eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wenn sie sexuell mit einer Frau im gebärfähigen Alter aktiv sind • Weitere geringfügige Klarstellungen Amendment vom 20. Mai 2020 • Hormontests für jugendliche Patienten hinzugefügt • Streichung der Anforderung für ein Tuberkulose (TB)-Screening • Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up • Klarstellungen zu Analysezeitpunkten, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Männliche oder weibliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) 2. Chronische AD (gemäß den Konsensus-Kriterien der <i>American Academy of Dermatology</i>), die seit ≥ 1 Jahr vor dem Screening besteht 3. EASI ≥ 16 zu Baseline 4. IGA-Score ≥ 3 (Skala von 0 bis 4) zu Baseline 5. ≥ 10 % der Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) zu Baseline von AD betroffen. 6. Unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit topischen Medikamenten in der Vergangenheit oder die Feststellung, dass topische Behandlungen aus anderen Gründen medizinisch nicht ratsam sind 7. Anwendung einer konstanten Dosis einer Emolliens mindestens zweimal täglich für ≥ 7 Tage vor Baseline 8. Ausgefüllte elektronische Tagebucheinträge für Pruritus und Schlafstörungen für mindestens 4 der letzten 7 Tage vor der Randomisierung 9. Bereitschaft und Fähigkeit, an allen Besuchen im Studienzentrum und studienbezogenen Verfahren und Fragebögen teilzunehmen 10. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder die Anwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode während des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		Behandlungszeitraums und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Lebrikizumab oder Placebo) HINWEIS: Eine Frau im gebärfähigen Alter ist definiert als eine Frau nach der Menarche, die noch nicht in die Postmenopause eingetreten ist (≥ 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) unterzogen hat. HINWEIS: Folgende Verhütungsmethoden sind akzeptabel: kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung (oral, intravaginal, transdermal), die die Ovulation hemmt, rein gestagenhaltige hormonelle Empfängnisverhütung (oral, injizierbar, implantierbar), die die Ovulation hemmt, Intrauterinpeessar, Hormonspirale, bilateraler Eileiterverschluss, vasktomierter Partner oder sexuelle Abstinenz. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Teilnehmers bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und <i>Koitus Interruptus</i> sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. 11. Männliche Patienten müssen sich verpflichten, während der Studie und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine wirksame Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden, wenn sie mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind. 12. Vorlage einer unterzeichneten Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien 1. Teilnahme an ein er früheren klinischen Studie mit Lebrikizumab 2. Vorherige Anaphylaxie im Sinne der Sampson-Kriterien 3. Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), Calcineurin-Inhibitoren (TCI) oder Phosphodiesterase-4 Inhibitoren wie beispielsweise Crisaborol innerhalb von einer Woche vor Baseline 4. Vorherige Behandlung mit Dupilumab oder Tralokinumab. 5. Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Baseline: a. Immunsuppressive/immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Kortikosteroide, Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil, IFN-γ, Januskinase-Inhibitoren, Azathioprin, Methotrexat, usw.) b. Phototherapie und Photochemotherapie zur Behandlung der AD 6. Behandlung mit den folgenden Medikamenten vor Baseline: a. Ein Prüfpräparat innerhalb der letzten 8 Wochen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist b. B-Zelldepletierende Biologika, einschließlich Rituximab, innerhalb von 6 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		c. Andere Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 7. Verwendung von verschreibungspflichtigen Feuchtigkeitscremes innerhalb von 7 Tagen vor Baseline. 8. Regelmäßige Nutzung (mehr als 2 Besuche pro Woche) einer Sonnenbank/eines Sonnenstudios innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 9. Behandlung mit einem (abgeschwächten) Lebendimpfstoff innerhalb von 12 Wochen vor der Erstuntersuchung oder während der Studie geplant. 10. Unkontrollierte chronische Erkrankung, die Schübe oraler Kortikosteroide erfordern könnte, z. B. schweres unkontrolliertes Asthma als Begleiterkrankung (definiert durch einen ACQ-5-Score $\geq 1,5$ oder eine Vorgeschichte von ≥ 2 Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Behandlung mit systemischen [oralen und/oder parenteralen] Kortikosteroiden oder einen Krankenhausaufenthalt von > 24 Stunden erforderten). 11. Aktive chronische oder akute Infektion oder oberflächliche Hautinfektionen vor Baseline, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von 2 Wochen vor Baseline erfordert oder oberflächlicher Hautinfektion innerhalb 1 Woche vor Baseline: HINWEIS: Patienten können nach Abheilen der Infektion erneut gescreent werden). 12. Anzeichen einer aktiven akuten oder chronischen Hepatitis (gemäß der Definition des <i>Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention</i>) oder einer bekannten Leberzirrhose. 13. Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen oder ein hohes Risiko für solche Infektionen. 14. Bekannte oder vermutete Immunsuppression in der Vorgeschichte, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose [TB], Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose und Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion oder ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder langanhaltende Infektionen (nach Einschätzung des Prüfarztes). 15. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder positivem HIV-Befund beim Screening. 16. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch bedeutsame Laborergebnisse aus den chemischen, hämatologischen oder urinalanalytischen Untersuchungen, die bei der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wurden. 17. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen könnten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		18. Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich Mycosis fungoides, innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, ausgenommen vollständig behandelte In-situ-Karzinome des Gebärmutterhalses, vollständig behandelte und abgeheilte nicht-metastasierte Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut. 19. Schwere Begleiterkrankung(en), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würde, bzw. jeder andere medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers auf eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit hinweisen könnte, ein unangemessenes Risiko für den Studienpatienten aufgrund seiner Teilnahme an dieser klinischen Prüfung darstellen könnte, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte. 20. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die planen, während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ADvocate 1 wurde in 89 Zentren in Australien, Kanada, Estland, Frankreich, Lettland, Litauen, Polen, Südkorea, Spanien und den Vereinigten Staaten durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Induktionsphase Patienten im Lebrikizumab-Arm erhielten zu Baseline und Woche 2 jeweils 500 mg Lebrikizumab als Anfangsdosis. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 250 mg Lebrikizumab Q2W. Patienten im Placebo-Arm erhielten 4 mL Placebo zu Baseline und Woche 2. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 2 mL Placebo Q2W. Erhaltungsphase Patienten, die während der Induktionsphase auf Lebrikizumab oder Placebo ansprachen (Erreichen eines IGA von 0 oder 1 mit einer Reduktion von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline oder das Erreichen eines EASI-75), wurden verblindet auf die folgenden 3 Gruppen re-randomisiert: • Lebrikizumab 250 mg Q2W subkutan • Lebrikizumab 250 mg Q4W subkutan und Placebo Q4W subkutan im Wechsel • Placebo Q2W subkutan Patienten, die zu Woche 16 nicht angesprochen hatten (kein Erreichen eines IGA von 0 oder 1 mit einer Reduktion von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline und kein Erreichen eines EASI-75), oder nach der Re-Randomisierung zu Woche 24, 32, 40 oder 48 den EASI-50 nicht mehr erreichten oder während der Induktionsphase topische oder systemische Rescue-Medikation erhalten hatten, wurden dem Escape-Arm zugeordnet. Patienten im Escape-Arm erhielten verblindet eine Loading Dose, die sie aufgrund ihrer Vorbehandlung noch nicht erhalten hatten. Patienten, die nach 8 Wochen im Escape-Arm keinen EASI-50-Status erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Während der Erhaltungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		wurde den Patienten oder einer pflegenden Person beigebracht die Dosen selber zu verabreichen. Um in den Escape-Arm eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine gute <i>Compliance</i> während der Induktions- bzw. Erhaltungsphase aufweisen. Patienten, die systemische Rescue-Medikation erhielten mussten zudem eine Auswaschphase von 5 Halbwertszeiten absolvieren, bevor die Behandlung im Escape-Arm begonnen wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Co-primäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen Wichtige sekundäre Endpunkte für die Induktionsphase • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-90 erreichen • Prozentuale Veränderung des Pruritus <i>Numerical Rating Scale</i>-(NRS-)Scores bis Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI-Scores gegenüber Baseline je zu Woche 16 • Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten, die zu Woche 4 einen EASI-90 erreichen • Veränderung des (Children) <i>Dermatology Quality of Life Index</i>-(DLQI / CDLQI)-Gesamtscore zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit DLQI/CDLQI-Gesamtscore ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkten bis Woche 16 • Prozentuale Veränderung des <i>Sleep-Loss-Scores</i> zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 1, 2 und 4 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 1, 2 und 4 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit <i>Sleep-Loss-Score</i> ≥ 2 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline

		Wichtige sekundäre Endpunkte für die verblindete Erhaltungsphase • Anteil der zu Woche 16 re-randomisierten Patienten mit EASI-75 zu Woche 16, die zu Woche 52 weiterhin einen EASI-75 aufweisen • Anteil der zu Woche 16 re-randomisierten Patienten mit IGA 0 oder 1 und einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die diese Kriterien zu Woche 52 weiterhin erfüllen • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline, die zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreichten und re-randomisiert wurden und die zu Woche 52 weiterhin eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline aufweisen • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline, die zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreichten und re-randomisiert wurden und die zu Woche 52 weiterhin eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline aufweisen • Prozentuale Änderung des SCORAD zu Woche 52 der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreicht hatten Weitere sekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten mit EASI-75, EASI-90 bzw. EASI-50 je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Prozentuale Veränderung des EASI-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Prozentuale Veränderung des Pruritus-NRS-Scores je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Pruritus-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des DLQI/CDLQI gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des EQ-5D-5L-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des POEM-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des PROMIS-Angst-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Änderung des ACQ-5-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline der Patienten, die berichten an Asthma zu leiden • Prozentuale Änderung in SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline • Auswertung der Pharmakokinetik von Lebrikizumab, gemessen anhand der mittleren Serumkonzentration von Lebrikizumab
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		Betroffene Körperoberfläche (BSA) des Patienten je Erhebungszeitpunkt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment vom 16. Oktober 2019 - Klarstellung der primären, co-primären und sekundären Endpunkte, die für die FDA und EMA analysiert werden. Für die FDA wird nur IGA 0/1 mit Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 als primärer Endpunkt erhoben. Für die EMA wird zusätzlich als Co-primärer Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 erhoben. - Verboten der Benutzung von Cannabinoiden zur Behandlung der AD - NRI Sensitivitätsanalyse wurde entfernt. MCMC und LOCF sowie Tipping-Point-Analyse wurden als Sensitivitätsanalyse spezifiziert. - Sekundäre Endpunkte wurden für FDA und EMA getrennt spezifiziert - Änderung des Endpunktes „Prozentuale Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt“ zu „Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt“ Amendment vom 20. Mai 2020 - Studienbeschreibung wurde von „Open Label Safety Studie“ zu „Long Term-Extension-Studie - Hinzufügung der Hormontestung für jugendliche Patienten - Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up Besuch. - Hinzufügen einer Blutprobe zur PK und ADA Bestimmung. - Hinzufügen des Aufnahmekriterium, das männliche Patienten bis 18 Wochen nach Gabe der letzten Studienmedikation adäquat verhüten müssen. - Hinzufügung der Prüfung des Immunitätsstatus von jugendlichen Patienten - Pruritus-NRS wurden als Teil der Sensitivitätsanalyse inkludiert, um FDA Vorgaben zu entsprechen - Klarstellungen zum Analysezeitpunkt, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls. - Interim Analyse wurde hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Phase-2b-Studie DRM06-AD01 (J2T-DMKGAF) betrug der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichten, etwa 34,7 % im Lebrikizumab-Arm (250 mg Q2W) und 7,7 % im Placebo-Arm. Die Ergebnisse basieren auf der Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit Rescue-Medikation als Non-Responder wertete. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichten, betrug im Lebrikizumab-Arm etwa 48,0 % und im Placebo-Arm etwa 11,5 %, und zwar ebenfalls basierend auf der Sensitivitätsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		Eine Stichprobe von 96 Patienten im Lebrikizumab-Arm und 48 Patienten im Placebo-Arm hat eine Power von mehr als 95 % um einen signifikanten Unterschied zum Signifikanzniveau 0,05 für jeden der beiden co-primären Endpunkte festzustellen. Die Gesamtpower liegt damit bei mindestens 90 %. Um sicherzustellen, dass ausreichende Daten zur Sicherheit gesammelt werden und um zu gewährleisten, dass eine ausreichende Anzahl von Respondern in die Erhaltungsphase eingehen, wurde die Stichprobengröße auf insgesamt 400 Patienten mit einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 erhöht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Eine unverblindete Interimsanalyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem der letzte Patient Woche 16 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet hat. Diese Datenbanksperre umfasst alle bis zum Stichtag erhobenen Daten. Für die Analyse wurde ausschließlich die Gruppenzuteilung der Induktionsphase entblindet, die Gruppenzuteilung für die Erhaltungsphase blieb verblindet. Eine weitere unverblindete Zwischenanalyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem der letzte Patient die Studienwoche 52 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet hat. Diese Datenbanksperre umfasst alle bis zum Stichtag erhobenen Daten und ist die abschließende Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 52. Eine abschließende Datenerhebung fand statt, nachdem alle Patienten die Sicherheitsnachbeobachtungsphase der Studie abgeschlossen, die laufende Studie abgebrochen oder sich für die langfristige Erweiterungsstudie DRM06-AD07 angemeldet hatten. Studienabbruch Der Sponsor hat das Recht, die Studie jederzeit abzubrechen. Die gesamte Studie wird abgebrochen, wenn: • sich Anhaltspunkte ergeben, die nach gemeinsamer Auffassung der Prüfarzte an jedem Standort mit Zustimmung des Sponsors oder nach alleiniger Meinung des Sponsors die Fortsetzung der Studie unnötig oder unethisch machen • Die erklärten Ziele der Studie nicht erreicht werden • Der Sponsor die Entwicklung des Studienmedikaments einstellt. Die Studie wird nicht auf Basis der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Zwischenanalyse früher abgebrochen. Patienten können aus den folgenden Gründen die Studie beenden oder vorzeitig ausscheiden: • Freiwillige Rücknahme des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie (zu jedem Zeitpunkt möglich) • Unerwünschte Ereignisse, Laboranomalien oder interkurrente Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hinweist, dass die Fortsetzung der Behandlung und/oder die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten liegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		- Schwerwiegender Verstoß gegen den Prüfplan, anhaltende Nichteinhaltung oder Anforderung von Medikamenten oder Verfahren, die nach dem Prüfplan verboten sind. - Patienten, die in der <i>Follow-Up</i> Phase nicht mehr kontaktiert werden konnten - Patienten die nach 8 Wochen im Escape-Arm keinen EASI-50 erreichten wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Studienmedikament muss bei Patienten abgesetzt werden, bei denen Folgendes auftritt: - Zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfers die Beurteilung des klinischen Status in erheblichem Maße beeinflussen würde - Behandlungsbedingte ernsthafte unerwünschte Ereignisse, die klinisch signifikant sind und nach dem Urteil des Prüfers als anhaltend gelten - Inakzeptable Toxizität - Schwangerschaft - Verwendung systemischer Rescue-Medikation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Elektronische Datenverarbeitung (EDC)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Baseline (Tag 1) wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 randomisiert, und zwar stratifiziert nach geografischer Region (USA vs. EU vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 versus 4). Sobald ein Patient für die Teilnahme an der Studie in Frage kam, wurden zu Baseline (Tag 1) demografische und stratifizierte Informationen in das EDC eingegeben, um eine Medikamentennummer zu erhalten, die dem Patienten ein Kit zuwies. Für die Erhaltungsphase wurde das EDC verwendet, um einen Patienten auf der Grundlage des IGA- oder EASI-Scores in Woche 16 und der Verwendung von Rescue-Therapien einer Therapie für die Erhaltungsphase zuzuweisen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Die Randomisierung und die Re-Randomisierung zu Woche 16 erfolgten mittels EDC (siehe Item 8b). Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und die Re-Randomisierung zu Woche 16 erfolgten mittels EDC (siehe Item 8b).
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?	Der Sponsor oder ein von ihm Beauftragter, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren und die Patienten sind hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet worden. Die Integrität der klinischen Studie wurde durch die Einhaltung der Verblindung gewahrt. Um die Verblindung der Studie aufrechtzuerhalten, erhielten alle Patienten, die für die Erhaltungsphase re-randomisiert wurden, die gleiche Anzahl von Injektionen, wobei eine geeignete Kombination aus aktiven und Placebo-Injektionen verwendet wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde. Die Aufrechterhaltung der Verblindung wurde während der Erhaltungsphase durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet (siehe Item 11a).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Auswertungen wurden, sofern nicht anders angegeben, mit SAS [®] durchgeführt. Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um einen Überblick über die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit zu geben. Für kategoriale Parameter wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie angegeben. Bei kontinuierlichen Parametern umfassen die deskriptiven Statistiken n (Anzahl der beobachteten Patienten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Für die co-primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden geeignete inferenzielle Statistiken verwendet. Für Patienten, die Rescue-Medikation erhielten oder die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrachen, wurde der Ausgangswert des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
		Patienten nach diesem Zeitpunkt bis Woche 16 angesetzt. Die verbleibenden fehlenden Daten wurden mit Hilfe der <i>Markov-Chain-Monte-Carlo</i> (MCMC)-Multiple-Imputation behandelt. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle fehlenden Werte, also auch die Werte vor Woche 16, durch MCMC ersetzt wurden. Für weitere Sensitivitätsanalysen wurden <i>Non-Response-Imputation</i> (NRI) und <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) und <i>Tipping-Point</i>-Analysen verwendet. Die demografischen Daten wurden anhand deskriptiver Statistiken nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die BaselineCharakteristika wurden mit deskriptiven Statistiken zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Anzahl der Patienten in jedem Analyseset wurde zusammengefasst. Gründe für einen Studienabbruch während der verblindeten Studie wurden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Co-primäre Zielkriterien Die beiden co-primären Endpunkte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, der nach den Randomisierungsstrata Region, Krankheitsschwere und Alter adjustiert wurde. Sekundäre Zielkriterien Für binäre sekundäre Endpunkte wird derselbe Ansatz wie für das primäre Zielkriterium verwendet. Für kontinuierliche sekundäre Endpunkte wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Faktoren der Behandlungs- und Randomisierungsstrata (Region, Krankheitsschwere, Alter) und Baselinewert verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die ITT-Populationen wurden Analysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Jugendliche (Alter 12 bis < 18 Jahre) vs. Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) • Geschlecht • Ethnie • IGA-Score zu Baseline (3 oder 4) • Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) Die Subgruppenanalyse wurde in Woche 16 für die co-primären Endpunkt IGA (0,1) und EASI-75 sowie die sekundären Endpunkte EASI-90 und Prozentsatz der Patienten mit einer Pruritus NRS-Score Verringerung von ≥ 4 Punkten durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Abbildung 4-92, Abbildung 4-93, Abbildung 4-94
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Induktionsphase <u>Lebrikizumab-Arm</u> a) N = 283

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 1
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) N = 282 c) N = 283 (für beide co-primären Endpunkte) <u>Placebo-Arm</u> a) N = 141 b) N = 141 c) N = 141 (für beide co-primären Endpunkte) Erhaltungsphase <u>Lebrikizumab-Q2W-Arm</u> a) N = 72 b) N = 72 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Lebrikizumab-Q4W-Arm</u> a) N = 73 b) N = 73 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Placebo-Arm</u> a) N = 36 b) N = 36 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Escape-Arm</u> a) N = 202 b) N = 202 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Abbildung 4-92, Abbildung 4-93, Abbildung 4-94
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 24. September 2019 Studienende (letzter Besuch im Studienzentrum des letzten Patienten): 3. Mai 2022 <i>Data Base Lock (DBL): 29. April 2022</i>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
A: nach CONSORT 2010.		

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

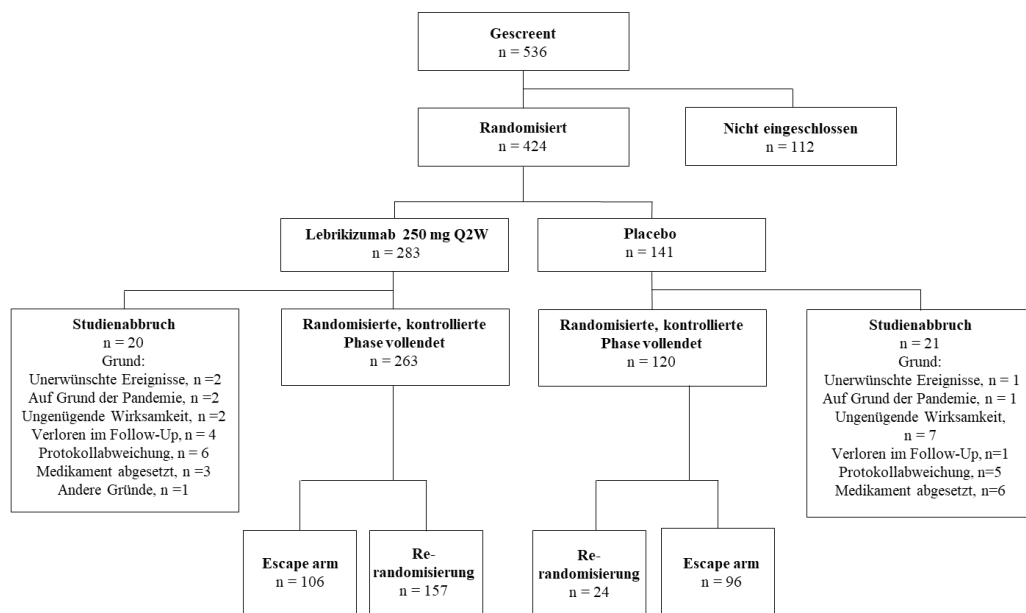


Abbildung 4-92: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Induktionsphase)

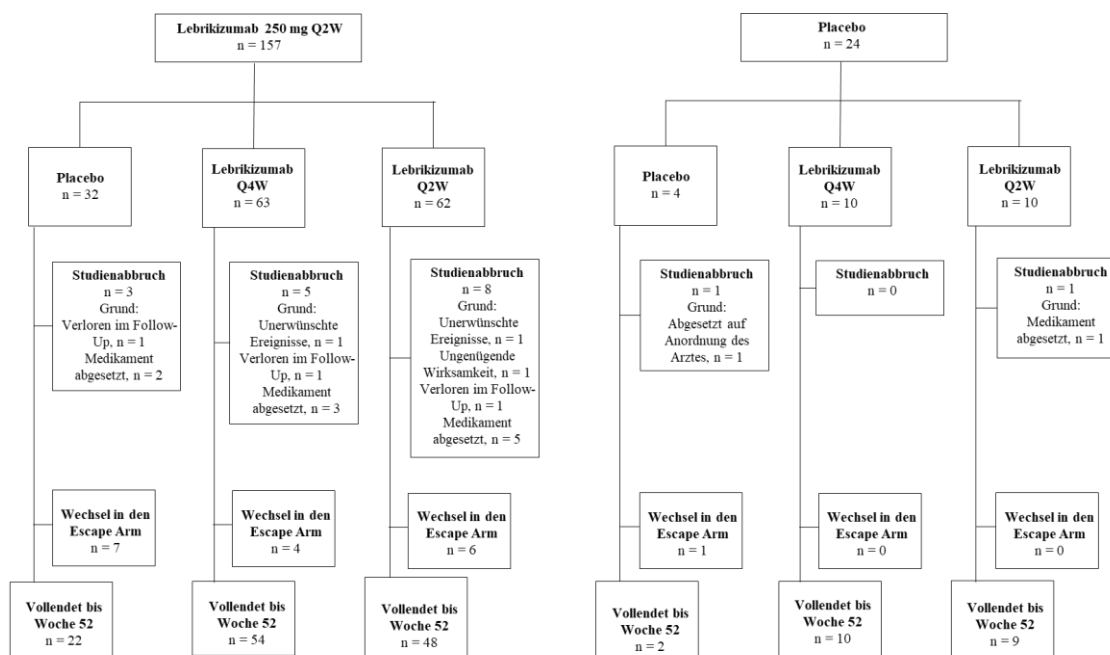


Abbildung 4-93: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Erhaltungsphase)

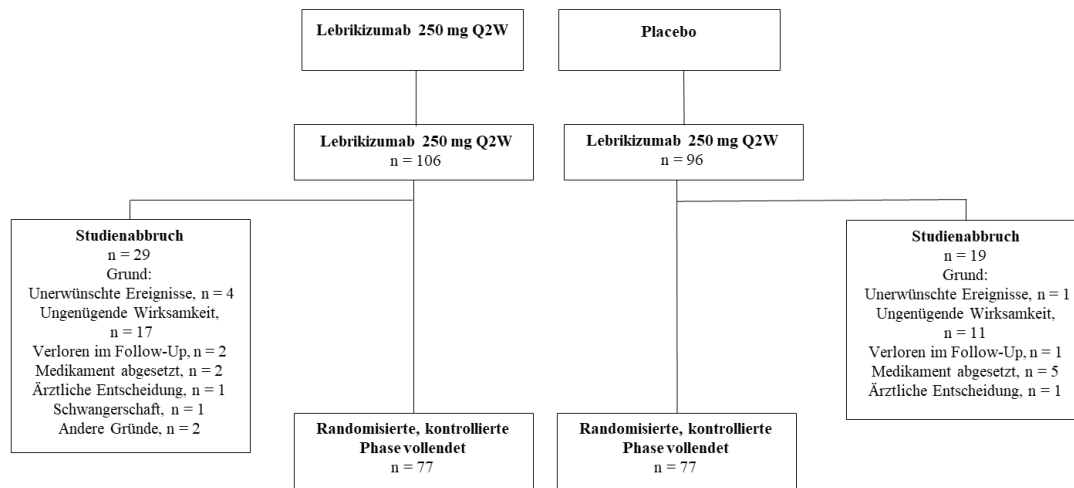


Abbildung 4-94: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 1 (Escape-Arm)

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADvocate 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele Die Studie ADvocate 2 soll die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab als Monotherapie bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bestätigen, und zwar in einer 16-wöchigen Induktionsphase und einer 36-wöchigen Erhaltungsphase. Hypothese Die Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg alle 2 Wochen (Q2W) erhalten und die in Woche 16 einen Investigator Global Assessment- (IGA)- Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und die in Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen (jeweils bezogen auf die modifizierte ITT (mITT)-Population). Eine weitere Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg Q2W erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 (Reduktion um 75 % im <i>Eczema Area and Severity Index</i>) erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen (jeweils bezogen auf die mITT-Population). Die mITT-Population enthält alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme der Patienten eines Studienzentrums, dass auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen wurde. Hiervon betroffen waren Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ADvocate 2 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. An Tag 1 wurden geeignete Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lebrikizumab 250 mg Q2W und Placebo Q2W randomisiert. Patienten, die während der 16-wöchigen Induktionsphase auf die Therapie ansprachen, wurden zu Woche 16 im Verhältnis 2:2:1 auf die folgenden 3 Arme re-randomisiert. Dabei wurden sowohl Patienten, die auf Lebrikizumab angesprochen hatten (<i>Maintenance Primary Population</i>) als auch Patienten, die auf Placebo angesprochen hatten (<i>Maintenance Secondary Population</i>) re-randomisiert: • Lebrikizumab 250 mg Q2W subkutan • Lebrikizumab 250 mg Q4W subkutan und Placebo Q4W subkutan im Wechsel • Placebo Q2W subkutan Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen oder die von Baseline bis Woche 16 eine topische oder systemische Rescue-Medikation erhielten, wurden einem Escape-Arm zugewiesen und erhielten Lebrikizumab 250 mg als Open-Label-Behandlung Q2W bis Woche 52.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment vom 16. Oktober 2019 • Klarstellung der primären, co-primären und sekundären Endpunkte, die für die FDA und EMA analysiert werden • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 10 zur Verwendung von Verhütungsmitteln nach der letzten Dosis der Studienmedikation (erhöht von 17 auf 18 Wochen) • Einschlusskriterium 11 wurde hinzugefügt, um zu verlangen, dass männliche Teilnehmer eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wenn sie sexuell mit einer Frau im gebärfähigen Alter aktiv sind • Weitere geringfügige Klarstellungen Amendment vom 20. Mai 2020 • Hormontests für jugendliche Patienten hinzugefügt • Streichung der Anforderung für ein Tuberkulose (TB)-Screening • Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up • Klarstellungen zu Analysezeitpunkten, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Männliche oder weibliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		2. Chronische AD (gemäß den Konsensus-Kriterien der <i>American Academy of Dermatology</i>), die seit ≥ 1 Jahr vor dem Screening besteht 3. EASI ≥ 16 zu Baseline 4. IGA-Score ≥ 3 (Skala von 0 bis 4) zu Baseline 5. ≥ 10 % der Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) zu Baseline von AD betroffen. 6. Unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit topischen Medikamenten in der Vergangenheit oder die Feststellung, dass topische Behandlungen aus anderen Gründen medizinisch nicht ratsam sind 7. Anwendung einer konstanten Dosis einer Emollients mindestens zweimal täglich für ≥ 7 Tage vor Baseline 8. Ausgefüllte elektronische Tagebucheinträge für Pruritus und Schlafstörungen für mindestens 4 der letzten 7 Tage vor der Randomisierung 9. Bereitschaft und Fähigkeit, an allen Besuchen im Studienzentrum und studienbezogenen Verfahren und Fragebögen teilzunehmen 10. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder die Anwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode während des Behandlungszeitraums und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Lebrikizumab oder Placebo) HINWEIS: Eine Frau im gebärfähigen Alter ist definiert als eine Frau nach der Menarche, die noch nicht in die Postmenopause eingetreten ist (≥ 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) unterzogen hat. HINWEIS: Folgende Verhütungsmethoden sind akzeptabel: kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung (oral, intravaginal, transdermal), die die Ovulation hemmt, rein gestagenhaltige hormonelle Empfängnisverhütung (oral, injizierbar, implantierbar), die die Ovulation hemmt, Intrauterinpessar, Hormonspirale, bilateraler Eileiterverschluss, vasktomierter Partner oder sexuelle Abstinenz. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Teilnehmers bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und <i>Koitus Interruptus</i> sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. 11. Männliche Patienten müssen sich verpflichten, während der Studie und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine wirksame Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden, wenn sie mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind. 12. Vorlage einer unterzeichneten Einverständniserklärung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		Ausschlusskriterien 1. Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Lebrikizumab. 2. Vorherige Anaphylaxie im Sinne der Sampson-Kriterien 3. Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), Calcineurin-Inhibitoren (TCI) oder Phosphodiesterase-4 Inhibitoren wie beispielsweise Crisaborol innerhalb von einer Woche vor Baseline. 4. Vorherige Behandlung mit Dupilumab oder Tralokinumab. 5. Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Baseline: a. Immunsuppressive/immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Kortikosteroide, Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil, IFN-γ, Januskinase-Inhibitoren, Azathioprin, Methotrexat, usw.) b. Phototherapie und Photochemotherapie zur Behandlung der AD 6. Behandlung mit den folgenden Medikamenten vor Baseline: a. Ein Prüfpräparat innerhalb der letzten 8 Wochen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist b. B-Zelldepletierende Biologika, einschließlich Rituximab, innerhalb von 6 Monaten c. Andere Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 7. Verwendung von verschreibungspflichtigen Feuchtigkeitscremes innerhalb von 7 Tagen vor Baseline. 8. Regelmäßige Nutzung (mehr als 2 Besuche pro Woche) einer Sonnenbank/eines Sonnenstudios innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 9. Behandlung mit einem (abgeschwächten) Lebendimpfstoff innerhalb von 12 Wochen vor der Erstuntersuchung oder während der Studie geplant. 10. Unkontrollierte chronische Erkrankung, die Schübe oraler Kortikosteroide erfordern könnte, z. B. schweres unkontrolliertes Asthma als Begleiterkrankung (definiert durch einen ACQ-5-Score $\geq 1,5$ oder eine Vorgeschichte von ≥ 2 Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Behandlung mit systemischen [oralen und/oder parenteralen] Kortikosteroiden oder einen Krankenhausaufenthalt von > 24 Stunden erforderten). 11. Aktive chronische oder akute Infektion oder oberflächliche Hautinfektionen vor Baseline, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von 2 Wochen vor Baseline erfordert oder oberflächlicher Hautinfektion innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		1 Woche vor Baseline: HINWEIS: Patienten können nach Abheilen der Infektion erneut gescreent werden). 12. Anzeichen einer aktiven akuten oder chronischen Hepatitis (gemäß der Definition des <i>Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention</i>) oder einer bekannten Leberzirrhose. 13. Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen oder ein hohes Risiko für solche Infektionen. 14. Bekannte oder vermutete Immunsuppression in der Vorgeschichte, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose [TB], Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose und Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion oder ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder langanhaltende Infektionen (nach Einschätzung des Prüfarztes). 15. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder positivem HIV-Befund beim Screening. 16. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch bedeutsame Laborergebnisse aus den chemischen, hämatologischen oder urinalytischen Untersuchungen, die bei der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wurden. 17. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen könnten. 18. Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich Mycosis fungoides, innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, ausgenommen vollständig behandelte In-situ-Karzinome des Gebärmutterhalses, vollständig behandelte und abgeheilte nicht-metastasierte Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut. 19. Schwere Begleiterkrankung(en), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würde, bzw. jeder andere medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers auf eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit hinweisen könnte, ein unangemessenes Risiko für den Studienpatienten aufgrund seiner Teilnahme an dieser klinischen Prüfung darstellen könnte, die die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte. 20. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die planen, während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ADvocate 2 wurde in 82 Zentren in Bulgarien, Kanada, Deutschland, Mexiko, Singapur, Taiwan, Ukraine und den Vereinigten Staaten durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Induktionsphase Patienten im Lebrikizumab-Arm erhielten zu Baseline und Woche 2 jeweils 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab als Anfangsdosis. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 250 mg Lebrikizumab Q2W.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		Patienten im Placebo-Arm erhielten 4 mL Placebo zu Baseline und Woche 2. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 2 mL Placebo Q2W. Alle Medikamentengaben der Induktionsphase fanden in der Klinik statt. Erhaltungsphase Patienten, die während der Induktionsphase auf Lebrikizumab oder Placebo angesprochen haben (Erreichen eines IGA von 0 oder 1 mit einer Reduktion von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline oder das Erreichen eines EASI-75), wurden verblindet auf die folgenden 3 Gruppen re-randomisiert: • Lebrikizumab 250 mg Q2W subkutan • Lebrikizumab 250 mg Q4W subkutan und Placebo Q4W subkutan im Wechsel • Placebo Q2W subkutan Patienten, die während der Induktionsphase Placebo erhielten, 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab als Anfangsdosis, und zwar entweder zu Woche 16 (Lebrikizumab-Q4W-Arm) oder zu Woche 16 und 18 (Lebrikizumab-Q2W-Arm). Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten Patienten in allen Armen der Erhaltungsphase die gleiche Anzahl an Injektionen ggf. mit der entsprechenden Kombination von Placebo- und Lebrikizumab-Injektionen. Während der Erhaltungsphase wurde den Patienten oder einer pflegenden Person beigebracht die Dosen selber zu verabreichen. Patienten, die zu Woche 16 Non-Responder waren (kein Erreichen eines IGA von 0 oder 1 mit einer Reduktion von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline und kein Erreichen eines EASI-75), oder nach der Re-randomisierung zu Woche 24, 32, 40 oder 48 den EASI-50 verloren oder während der Induktionsphase topische oder systemische Rescue-Medikation erhalten hatten, wurden dem Escape-Arm zugeordnet. Patienten im Escape-Arm erhielten verblindet eine Loading Dose, die sie aufgrund ihrer Vorbehandlung noch nicht erhalten hatten. Patienten, die nach 8 Wochen im Escape-Arm keinen EASI-50-Status erreichten wurden von der Studie ausgeschlossen. Um in den Escape-Arm eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine gute Compliance während der Induktions- bzw. Erhaltungsphase aufweisen. Patienten, die systemische Rescue-Medikation erhielten mussten zudem eine Auswaschphase von 5 Halbwertszeiten absolvieren, bevor die Behandlung im Escape-Arm begonnen wurde. Während der Erhaltungsphase wurde die Studienmedikation durch die Patienten selbst oder durch die Pfleger zu Hause verabreicht. Falls das nicht möglich war, wurde die Gabe in der Klinik fortgesetzt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Co-primäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wichtige sekundäre Endpunkte für die Induktionsphase • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-90 erreichen • Prozentuale Veränderung des Pruritus <i>Numerical Rating Scale</i>- (NRS-)Scores bis Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI-Scores gegenüber Baseline je zu Woche 16 • Veränderung der betroffenen Körperoberfläche (BSA) zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten, die zu Woche 4 einen EASI-90 erreichen • Veränderung des (Children) <i>Dermatology Quality of Life Index</i>- (DLQI / CDLQI)-Gesamtscore zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit DLQI/CDLQI-Gesamtscore ≥ 4 zu Baseline und Verbesserung um ≥ 4 Punkten bis Woche 16 • Prozentuale Veränderung des <i>Sleep-Loss-Scores</i> zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 1, 2 und 4 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und Verbesserung im Pruritus-NRS-Score um ≥ 4 Punkte bis Woche 1, 2 und 4 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit <i>Sleep-Loss-Score</i> ≥ 2 Punkte zu Baseline und Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline Wichtige sekundäre Endpunkte für die verblindete Erhaltungsphase • Anteil der zu Woche 16 re-randomisierten Patienten mit EASI-75 zu Woche 16, die zu Woche 52 weiterhin einen EASI-75 aufweisen • Anteil der zu Woche 16 re-randomisierten Patienten mit IGA 0 oder 1 und einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die diese Kriterien zu Woche 52 weiterhin erfüllen • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 5 Punkte zu Baseline, die zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreichten und re-randomisiert wurden und die zu Woche 52 weiterhin eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline aufweisen • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline, die zu Woche 16 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreichten und re-randomisiert wurden und die zu Woche 52 weiterhin eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline aufweisen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		- Prozentuale Änderung des SCORAD zu Woche 52 der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreicht hatten Weitere sekundäre Endpunkte - Anteil der Patienten mit EASI-75, EASI-90 bzw. EASI-50 je Erhebungszeitpunkt - Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Prozentuale Veränderung des EASI-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Prozentuale Veränderung des Pruritus-NRS-Scores je Erhebungszeitpunkt - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Pruritus-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt - Veränderung des DLQI/CDLQI gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Veränderung des EQ-5D-5L-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Veränderung des POEM-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Veränderung des PROMIS-Angst-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt - Änderung des ACQ-5-Scores zu Woche 16 gegenüber Baseline der Patienten, die berichten an Asthma zu leiden - Prozentuale Änderung in SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline - Auswertung der Pharmakokinetik von Lebrikizumab, gemessen anhand der mittleren Serumkonzentration von Lebrikizumab - Betroffene Körperoberfläche (BSA) des Patienten je Erhebungszeitpunkt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment vom 16. Oktober 2019 - Klarstellung der primären, co-primären und sekundären Endpunkte, die für die FDA und EMA analysiert werden. Für die FDA wird nur IGA 0/1 mit Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 als primärer Endpunkt erhoben. Für die EMA wird zusätzlich als Co-primärer Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 erhoben. - Verbot der Benutzung von Cannabinoiden zur Behandlung der AD - NRI Sensitivitätsanalyse wurde entfernt. MCMC und LOCF sowie Tipping-Point-Analyse wurden als Sensitivitätsanalyse spezifiziert. - Sekundäre Endpunkte wurden für FDA und EMA getrennt spezifiziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		• Änderung des Endpunktes „Prozentuale Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt“ zu „Änderung des Sleep-Loss-Scores je Erhebungszeitpunkt“ • Amendment vom 20. Mai 2020 • Studienbeschreibung wurde von „Open Label Safety Studie“ zu „Long Term-Extension-Studie“ • Hinzufügung der Hormontestung für jugendliche Patienten • Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up Besuch. • Hinzufügen einer Blutprobe zur PK und ADA Bestimmung. • Hinzufügen des Aufnahmekriterium, das männliche Patienten bis 18 Wochen nach Gabe der letzten Studienmedikation adäquat verhüten müssen. • Hinzufügung der Prüfung des Immunitätsstatus von jugendlichen Patienten • Pruritus-NRS wurden als Teil der Sensitivitätsanalyse inkludiert, um FDA Vorgaben zu entsprechen • Klarstellungen zum Analysezeitpunkt, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls. • Interim Analyse wurde hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Phase-2b-Studie DRM06-AD01 (J2T-DMKGAF) betrug der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichten, etwa 34,7 % im Lebrikizumab-Arm (250 mg Q2W) und 7,7 % im Placebo-Arm. Die Ergebnisse basieren auf der Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit Rescue-Medikation als Non-Responder wertete. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichten, betrug im Lebrikizumab-Arm etwa 48,0 % und im Placebo-Arm etwa 11,5 %, und zwar ebenfalls basierend auf der Sensitivitätsanalyse. Eine Stichprobe von 96 Patienten im Lebrikizumab-Arm und 48 Patienten im Placebo-Arm hat eine Power von mehr als 95 % um einen signifikanten Unterschied zum Signifikanzniveau 0,05 für jeden der beiden co-primären Endpunkte festzustellen. Die Gesamtpower liegt damit bei mindestens 90 %. Um sicherzustellen, dass ausreichende Daten zur Sicherheit gesammelt werden und um zu gewährleisten, dass eine ausreichende Anzahl von Respondern in die Erhaltungsphase eingehen, wurde die Stichprobengröße auf insgesamt 400 Patienten mit einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 erhöht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Eine unverblindete Interimsanalyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem der letzte Patient Woche 16 abschließt oder vorzeitig ausscheidet. Diese Datenbanksperre umfasst alle bis zum Stichtag erhobenen Daten. Für die Analyse wurde ausschließlich die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		Gruppeneinteilung der Induktionsphase entblindet, die Gruppeneinteilung für die Erhaltungsphase blieb verblindet. Eine weitere unverblindete Zwischenanalyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem der letzte Patient die Studienwoche 52 abschließt oder vorzeitig ausscheidet. Diese Datenbanksperrung umfasst alle bis zum Stichtag erhobenen Daten und ist die abschließende Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 52. Eine abschließende Datenerhebung fand statt, nachdem alle Patienten die Sicherheitsnachbeobachtungsphase der Studie abgeschlossen, die laufende Studie abgebrochen oder sich für die langfristige Erweiterungsstudie DRM06-AD07 angemeldet hatten. Studienabbruch Der Sponsor hat das Recht, die Studie jederzeit abbrechen. Die gesamte Studie wird abgebrochen, wenn: • sich Anhaltspunkte ergeben, die nach gemeinsamer Auffassung der Prüfarzte an jedem Standort mit Zustimmung des Sponsors oder nach alleiniger Meinung des Sponsors die Fortsetzung der Studie unnötig oder unethisch machen • Die erklärten Ziele der Studie nicht erreicht werden • Der Sponsor die Entwicklung des Studienmedikaments einstellt. Die Studie wird nicht auf Basis der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Zwischenanalyse früher abgebrochen. Patienten können aus den folgenden Gründen die Studie beenden oder vorzeitig ausscheiden: • Freiwillige Rücknahme des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie (zu jedem Zeitpunkt möglich) • Unerwünschte Ereignisse, Laboranomalien oder interkurrente Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hinweist, dass die Fortsetzung der Behandlung und/oder die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten liegt. • Schwerwiegender Verstoß gegen den Prüfplan, anhaltende Nichteinhaltung oder Anforderung von Medikamenten oder Verfahren, die nach dem Prüfplan verboten sind. • Patienten, die in der <i>Follow-Up</i> Phase nicht mehr kontaktiert werden konnten • Patienten, die nach 8 Wochen im Escape-Arm keinen EASI-50 erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Studienmedikament muss bei Patienten abgesetzt werden, bei denen Folgendes auftritt: • Zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfers die Beurteilung des klinischen Status in erheblichem Maße beeinflussen würde • Behandlungsbedingte ernsthafte unerwünschte Ereignisse, die klinisch signifikant sind und nach dem Urteil des Prüfers als anhaltend gelten • Inakzeptable Toxizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		• Schwangerschaft • Verwendung systemischer Rescue-Medikation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Elektronische Datenverarbeitung (EDC)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Baseline (Tag 1) wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 randomisiert, und zwar stratifiziert nach geografischer Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 versus 4). Sobald ein Patient für die Teilnahme an der Studie in Frage kam, wurden zu Baseline (Tag 1) demografische und stratifizierte Informationen in das EDC eingegeben, um eine Medikamentennummer zu erhalten, die dem Patienten ein Kit zuwies. Für die Erhaltungsphase wurde das EDC verwendet, um einen Patienten auf der Grundlage des IGA- oder EASI-Scores in Woche 16 und der Verwendung von Rescue-Therapien einer Therapie für die Erhaltungsphase zuzuweisen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und die Re-Randomisierung zu Woche 16 erfolgten mittels EDC (siehe Item 8b). Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und die Re-Randomisierung zu Woche 16 erfolgten mittels EDC (siehe Item 8b).
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
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?	Der Sponsor oder ein von ihm Beauftragter, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren und die Patienten sind hinsichtlich der Gruppeneinteilung verblindet worden. Die Integrität der klinischen Studie wurde durch die Einhaltung der Verblindung gewahrt. Um die Verblindung der Studie aufrechtzuerhalten, erhielten alle Patienten, die für die Erhaltungsphase re-randomisiert wurden, die gleiche Anzahl von Injektionen, wobei eine geeignete Kombination aus aktiven und Placebo-Injektionen verwendet wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde. Die Aufrechterhaltung der Verblindung während der Erhaltungsphase wurde durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet (siehe Item 11a).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Auswertungen wurden, sofern nicht anders angegeben, mit SAS[®] durchgeführt. Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um einen Überblick über die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit zu geben. Für kategoriale Parameter wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie angegeben. Bei kontinuierlichen Parametern umfassen die deskriptiven Statistiken n (Anzahl der beobachteten Patienten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Für die co-primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden geeignete inferenzielle Statistiken verwendet. Für Patienten, die Rescue-Medikation erhielten oder die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrachen, wurde der Ausgangswert des Patienten nach diesem Zeitpunkt bis Woche 16 angesetzt. Die verbleibenden fehlenden Daten wurden mit Hilfe der <i>Markov-Chain-Monte-Carlo</i> (MCMC)-Multiple-Imputation behandelt. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle fehlenden Werte, also auch die Werte vor Woche 16, durch MCMC ersetzt wurden. Für weitere Sensitivitätsanalysen wurden <i>Non-Response-Imputation</i> (NRI) und <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) und Tipping-Point-Analysen verwendet. Die demografischen Daten wurden anhand deskriptiver Statistiken nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Baselinecharakteristika wurden mit deskriptiven Statistiken zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Anzahl der Patienten in jedem Analyseset wurde zusammengefasst. Gründe für einen Studienabbruch während der verblindeten Studie wurden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Co-primäre Zielkriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		Die beiden co-primären Endpunkte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, der nach den Randomisierungsstrata Region, Krankheitsschwere und Alter adjustiert wurde. Sekundäre Zielkriterien Für binäre sekundäre Endpunkte wird derselbe Ansatz wie für das primäre Zielkriterium verwendet. Für kontinuierliche sekundäre Endpunkte wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Faktoren Behandlungsarm, Randomisierungsstrata (Region, Krankheitsschwere, Alter) und Baselinewert verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die mITT-Populationen wurden Analysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Jugendliche (Alter 12 bis < 18 Jahre) vs. Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) • Geschlecht • Ethnie • IGA-Score zu Baseline (3 oder 4) • Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) Die Subgruppenanalyse wurde in Woche 16 für die co-primären Endpunkt IGA (0,1) und EASI-75 sowie die sekundären Endpunkte EASI-90 und Prozentsatz der Patienten mit einer Pruritus NRS-Score Verringerung von ≥ 4 Punkten durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-95, Abbildung 4-96 und Abbildung 4-97.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Induktionsphase <u>Lebrikizumab-Arm</u> a) N = 295 b) N = 295 c) N = 281 (Für beide co-primären Endpunkte) <u>Placebo-Arm</u> a) N = 150 b) N = 149 c) N = 146 (Für beide co-primären Endpunkte) Hinweis: unter c) wurden alle Patienten der mITT-Population berücksichtigt. Die mITT-Population enthält alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme der Patienten eines Studienzentrums, dass auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen wurde. Hiervon betroffen waren Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADvocate 2
		geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen. Erhaltungsphase <u>Lebrikizumab-Q2W-Arm</u> a) N = 70 b) N = 70 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Lebrikizumab-Q4W-Arm</u> a) N = 68 b) N = 68 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Placebo-Arm</u> a) N = 35 b) N = 35 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend. <u>Escape-Arm</u> a) N = 233 b) N = 233 c) Für die Erhaltungsphase nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-95, Abbildung 4-96 und Abbildung 4-97.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 29. Oktober 2019 Studienende (letzter Besuch im Studienzentrum des letzten Patienten): 28. April 2022 <i>Data Base Lock (DBL): 03. Mai 2022</i>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

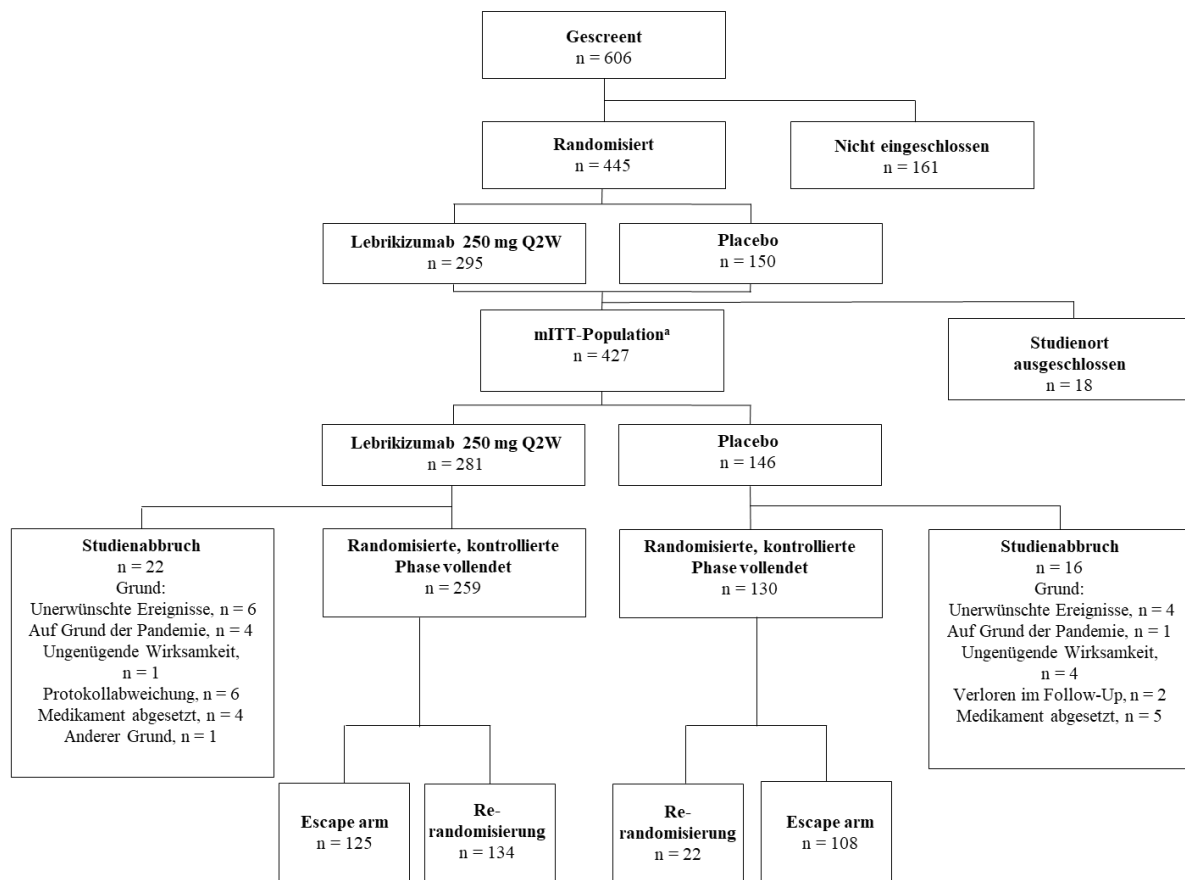


Abbildung 4-95: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Induktionsphase)

a) Die mITT-Population enthält alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme der Patienten eines Studienzentrums, dass auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen wurde. Der Verstoß betraf die Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen.

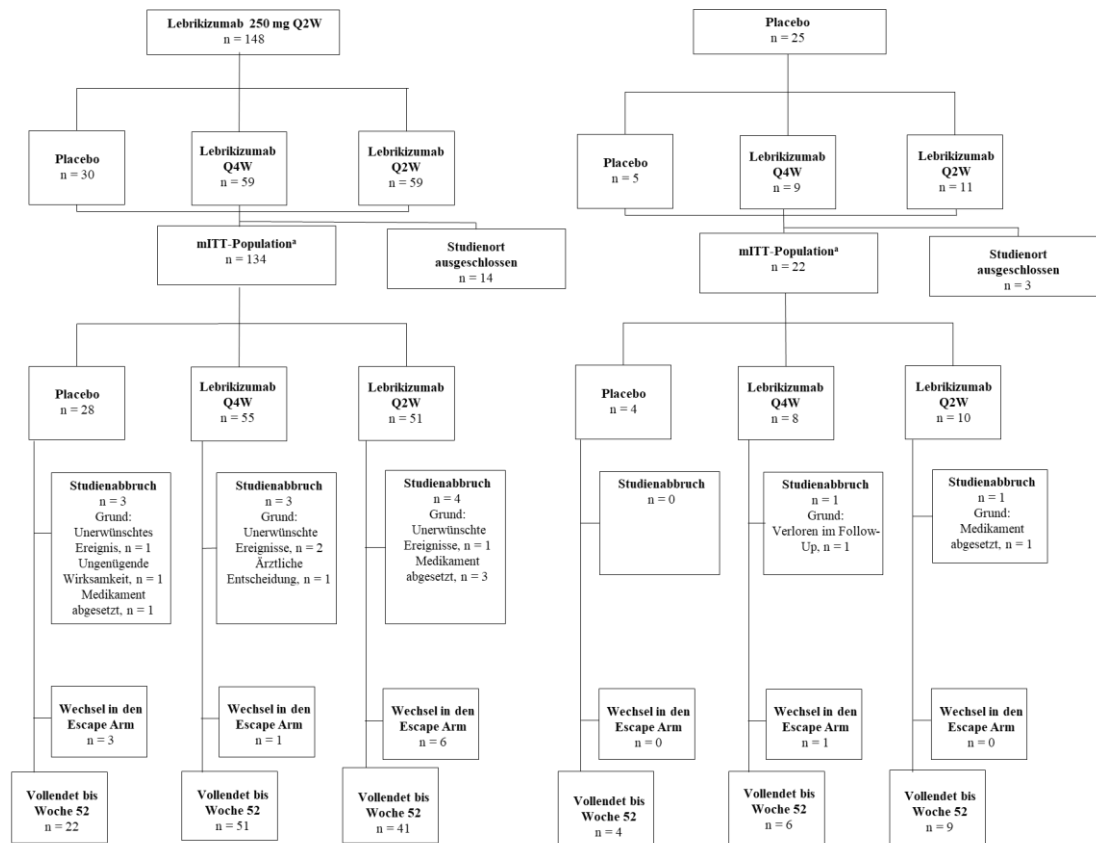


Abbildung 4-96: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Erhaltungsphase)

a) Die mITT-Population enthält alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme der Patienten eines Studienzentrums, dass auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen wurde. Der Verstoß betraf die Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen.

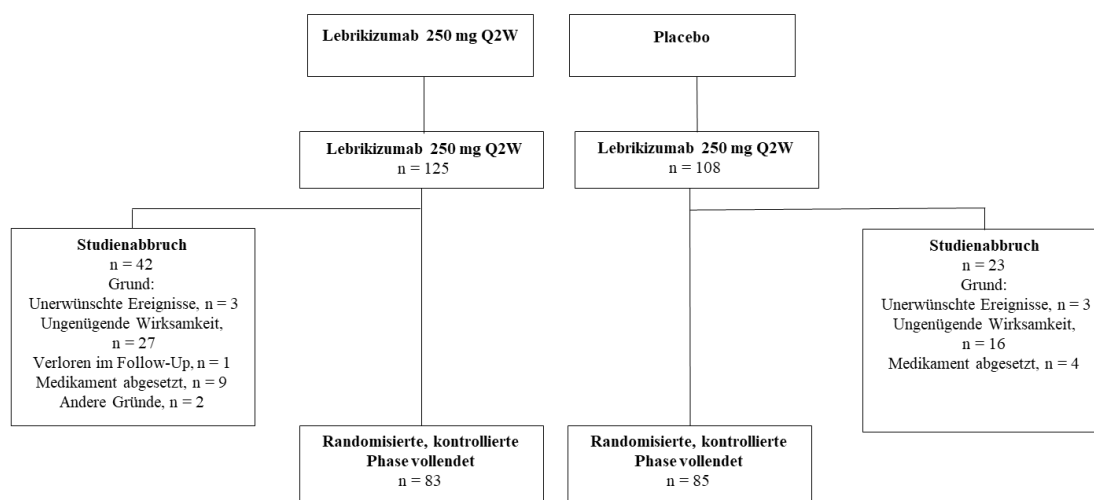


Abbildung 4-97: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADvocate 2 (Escape-Arm)

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie die Studie ADhere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele Die Studie ADhere soll die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab in Kombination mit TCS im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bewerten. Hypothese Die Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg alle 2 Wochen (Q2W) erhalten und die in Woche 16 einen <i>Investigator's Global Assessment</i>- (IGA-)Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und die in Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion um ≥ 2 Punkte erreichen (jeweils bezogen auf die modifizierte ITT (mITT)-Population). Eine weitere Nullhypothese ist, dass der Anteil der Patienten, die Lebrikizumab 250 mg Q2W erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 (Reduktion um 75 % im <i>Eczema Area and Severity Index</i>) erreichen, gleich dem Anteil der Patienten ist, die Placebo erhalten und zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen (jeweils bezogen auf die mITT-Population). Die mITT-Population enthält alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme der Patienten eines Studienzentrums, dass auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen wurde. Hiervon betroffen waren Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ADhere ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. An Tag 1 wurden geeignete Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS und Placebo Q2W + TCS randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment vom 13. Mai 2020 Als Reaktion auf die COVID-19 Pandemie hat Lilly einen Zusatz zum Protokoll hinzugefügt, der für Untersuchungsstellen unter außergewöhnlichen Umständen, wie der COVID-19 Pandemie, gilt. Nach Erhalt der schriftlichen Genehmigung durch den Sponsor konnten die Prüfbzentren Änderungen vornehmen, wenn die lokalen Vorschriften dies zuließen. Solche Änderungen sollten das Risiko verringern, den Patienten die sichere Fortsetzung der Studie ermöglichen und die Datenintegrität der Studie wahren. Die Einhaltung der guten klinischen Praxis und die Minimierung des Risikos für die Studienintegrität und die Gewährleistung der Sicherheit der Patienten waren die wichtigsten Gründe dafür.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		Ein weiteres Addendum wurde speziell für Standorte in Deutschland hinzugefügt und enthielt Bestimmungen für Schwangerschaftstests. Ein weiterer Nachtrag, der die <i>subcutaneous administration assessment questionnaire</i> (SQAAQ)-Maßnahme für Jugendliche hinzufügte, galt für alle Standorte in der EU. Ein Studienzentrum wurde auf Grund eines Verstoßes gegen die Einschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen. Der Verstoß betraf die Einschlusskriterien zum Schweregrad der AD zu Baseline, weshalb die generierten Daten als unzuverlässig anzusehen sind. Das Studienzentrum wurde daher geschlossen und alle Patienten des Studienzentrums von der Studie ausgeschlossen. • Hormontests für jugendliche Patienten hinzugefügt • Streichung der Anforderung für ein Tuberkulose (TB)-Screening • Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up Klarstellungen zu Analysezeitpunkten, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Männliche oder weibliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg). 2. Chronische AD (gemäß den Konsensus-Kriterien der <i>American Academy of Dermatology</i>), die seit ≥ 1 Jahr vor dem Screening besteht. 3. EASI von ≥ 16 zu Baseline 4. IGA-Score ≥ 3 (Skala von 0 bis 4) zu Baseline 5. ≥ 10 % der Körperoberfläche (BSA) zu Baseline von AD betroffen 6. Unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit topischen Medikamenten in der Vergangenheit 7. Anwendung einer konstanten Dosis einer Emollients mindestens zweimal täglich für ≥ 7 Tage vor Baseline 8. Ausgefüllte elektronische Tagebucheinträge für Juckreiz und Schlafstörungen für mindestens 4 der letzten 7 Tage vor der Randomisierung 9. Bereitschaft und Fähigkeit, an allen Besuchen im Studienzentrum und studienbezogenen Verfahren und Fragebögen teilzunehmen 10. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder die Anwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode während des Behandlungszeitraums und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Lebrikizumab oder Placebo). HINWEIS: Eine Frau im gebärfähigen Alter ist definiert als eine Frau nach der Menarche, die noch nicht in die Postmenopause eingetreten ist (≥ 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) unterzogen hat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		HINWEIS: Folgende Verhütungsmethoden sind akzeptabel: kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung (oral, intravaginal, transdermal), die die Ovulation hemmt, rein gestagenhaltige hormonelle Empfängnisverhütung (oral, injizierbar, implantierbar), die die Ovulation hemmt, Intrauterinpessar, Hormonspirale, bilateraler Eileiterverschluss, vasktomierter Partner oder sexuelle Abstinenz. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und <i>Koitus Interruptus</i> sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. 11. Männliche Patienten müssen sich verpflichten, während der Studie und für mindestens 18 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine wirksame Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden, wenn sie mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind. 12. Vorlage einer unterzeichneten Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien - Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Lebrikizumab. - Vorherige Anaphylaxie im Sinne der Sampson-Kriterien - Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), Calcineurin-Inhibitoren (TCI) oder Phosphodiesterase-4 Inhibitoren wie beispielsweise Crisaborol innerhalb von einer Woche vor Baseline. - Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Baseline: - Immunsuppressive/immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Kortikosteroide, Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil, IFN-γ, Januskinase-Inhibitoren, Azathioprin, Methotrexat, usw.) - Phototherapie und Photochemotherapie zur Behandlung der AD - Behandlung mit den folgenden Medikamenten vor Baseline: - Ein Prüfpräparat innerhalb der letzten 8 Wochen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist - Dupilumab innerhalb von 8 Wochen - B-Zell-depletierende Biologika, einschließlich Rituximab, innerhalb von 6 Monaten - Andere Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. - Verwendung von verschreibungspflichtigen Feuchtigkeitscremes innerhalb von 7 Tagen vor Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		7. Regelmäßige Nutzung (mehr als 2 Besuche pro Woche) einer Sonnenbank/eines Sonnenstudios innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 8. Behandlung mit einem (abgeschwächten) Lebendimpfstoff innerhalb von 12 Wochen vor Baseline oder während der Studie geplant. 9. Unkontrollierte chronische Erkrankung, die Schübe oraler Kortikosteroide erfordern könnte, z. B. komorbides schweres unkontrolliertes Asthma (definiert durch einen ACQ-5-Score $\geq 1,5$ oder eine Vorgeschichte von ≥ 2 Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate, die eine systemische [orale und/oder parenterale] Kortikosteroidbehandlung oder einen Krankenhausaufenthalt von > 24 Stunden erforderten). 10. Aktive chronische oder akute Infektion oder oberflächliche Hautinfektionen vor Baseline, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von 2 Wochen vor Baseline erfordert oder oberflächlicher Hautinfektion innerhalb 1 Woche vor Baseline: HINWEIS: Patienten können nach Abheilen der Infektion erneut gescreent werden). 11. Anzeichen einer aktiven akuten oder chronischen Hepatitis (gemäß der Definition des <i>Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention</i>) oder einer bekannten Leberzirrhose. 12. Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen oder ein hohes Risiko für solche Infektionen. 13. Bekannte oder vermutete Immunsuppression in der Vorgeschichte, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose [TB], Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose und Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion oder ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder lang anhaltende Infektionen (nach Einschätzung des Prüfarztes). 14. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder positivem HIV-Befund beim Screening. 15. Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch bedeutsame Laborergebnisse aus den chemischen, hämatologischen oder urinalytischen Untersuchungen, die beim Screening durchgeführt wurden. 16. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen könnten. 17. Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich <i>Mycosis fungoides</i>, innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, ausgenommen vollständig behandelte <i>In-situ</i>-Karzinome des Gebärmutterhalses, vollständig behandelte und abgeheilte nicht-metastasierte Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut. 18. Schwere Begleiterkrankung(en), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würde(n), bzw. jeder andere medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers auf eine neue und/oder unzureichend verstandene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		Krankheit hinweisen könnte, ein unangemessenes Risiko für den Studienpatienten aufgrund seiner Teilnahme an dieser klinischen Prüfung darstellen könnte, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte. 19. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die planen, während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen. 20. Patienten, bei den eine signifikante Nebenwirkung zu TCS aufgetreten ist (z. B. Unverträglichkeit der Behandlung, Überempfindlichkeitsreaktionen, signifikante Hautatrophie und systemische Wirkungen), die nach Einschätzung des Prüfers oder des behandelnden Arztes eine weitere Anwendung ausschließt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die ADhere Studie wurde in 54 Zentren in Kanada, Deutschland, Polen und den Vereinigten Staaten durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm erhielten zu Baseline und Woche 2 jeweils 2-mal 250 mg (250 mg/2ml) Lebrikizumab als Anfangsdosis. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 250 mg Lebrikizumab Q2W verabreicht. Patienten im Placebo-Arm erhielten 4 mL Placebo zu Baseline und Woche 2. Ab Woche 4 bis einschließlich Woche 14 erhielten die Patienten 2 mL Placebo Q2W. TCS wurde bei allen Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet und konnte je nach Ansprechen auf die Behandlung reduziert oder abgesetzt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Co-Primäre Endpunkte: • Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-75 erreichen Wichtige Sekundäre Ziele • Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen EASI-90 erreichen • Prozentuale Veränderung des Pruritus NRS-Scores bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem Pruritus NRS-Score von ≥ 4 Punkten zu Baseline und einer Verbesserung des Pruritus NRS-Score von ≥ 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem Pruritus NRS Score von ≥ 5 Punkten zu Baseline und einer Verbesserung des Pruritus NRS-Score von ≥ 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des EASI bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten, die zu Woche 4 einen EASI-90 erreichen • Veränderung des DLQI in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		• Prozentuale Veränderung des <i>Sleep-Loss-Scores</i> zu Woche 16 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des <i>Sleep-Loss-Scores</i> zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der TCS / TCI freien Tage bis Woche 16 • Zeit (Tage) bis zum TCS / TCI freien Gebrauch von Baseline bis Woche 16 • Anteil an Patienten mit einem Pruritus NRS-Score von ≥ 4 Punkten zu Baseline und einer Pruritus NRS-Score Verbesserung von ≥ 4 Punkten zu Woche 1, 2 und 4 • Anteil an Patienten mit einem Pruritus NRS-Score von ≥ 5 Punkten zu Baseline und einer Pruritus NRS-Score Verbesserung von ≥ 4 Punkten zu Woche 1, 2 und 4 Weitere Sekundäre Ziele • Anteil der Patienten mit EASI-75, EASI-90 und EASI-50 je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 und Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Prozentuale Veränderung des EASI-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Prozentuale Veränderung des Pruritus-NRS-Scores je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline im Pruritus-NRS-Score je Erhebungszeitpunkt • Anteil der Patienten mit Pruritus-NRS-Score ≥ 4 Punkte zu Baseline und einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des Sleep Loss Score gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des DLQI/CDLQI gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des EQ-5D-5L-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des POEM-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des PROMIS-Angst-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt • Veränderung des ACQ-5 Scores der Patienten zu Woche 16 gegenüber Baseline, die angeben Asthma zu haben • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment vom 13. Mai 2020 • Hinzufügung einer Überprüfung des Impfstatus zum Screening • Hinzufügung eines Hormontests auf Estradiol oder Testosteron zu Woche 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		• Hinzufügung einer PK und ADA-Probe in Woche 4 und Follow-up Besuch • Hinzufügen einer Interim-Analyse zu Woche 16 • Studienbeschreibung wurde von „Open Label Safety Studie“ zu „Long Term-Extension-Studie • Hinzufügung einer PK-Probe in Woche 4 und beim Follow-Up Besuch. • Hinzufügung der Prüfung des Immunitätsstatus von jugendlichen Patienten • Klarstellungen zum Analysezeitpunkt, zu den Studienverfahren und zum Wortlaut des Protokolls.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der erwartete Anteil an Patienten, die den IGA 0/1 erreichen liegt bei 38 % für Lebrikizumab 250 mg Q2W und 13 % für Placebo. Der erwartete Anteil an Patienten, die den EASI-75 erreichen liegt bei 58 % für Lebrikizumab 250 mg Q2W und 20 % für Placebo. 225 Patienten wurden daher im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Erwartungen stützen sich auf die Phase-2b-Studie DRM06-AD01 (J2T-DMKGAF). Die Ergebnisse basieren auf der Sensitivitätsanalyse zu Woche 16, die Patienten mit Rescue-Medikation als Non-Responder wertete. Die Ergebnisse wurden für die erlaubte Verwendung von TCS/TCI justiert. Die Erwartungen für die Placebogruppe basieren auf historischen klinischen Studien mit TCS für atopische Dermatitis. Basierend auf einen zweiseitigen exakten Test nach Fisher hat diese Studie eine Power von > 95 %, um die Überlegenheit von Lebrikizumab über Placebo zu demonstrieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine unverblindete Interimsanalyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem der letzte Patient Woche 16 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet hat. Diese Datenbanksperrre umfasst alle bis zum Stichtag erhobenen Daten. Diese Analyse wird als Primäranalyse behandelt, da alle primären und wichtigen sekundären Studienziele zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden. Eine endgültige Datenbanksperrre wird dann durchgeführt, wenn alle Patienten die Nachbeobachtungszeit der Studie AD06 abgeschlossen haben, die laufende Studie abgebrochen oder sich für die langfristige Erweiterungsstudie DRM06-AD07 angemeldet hatten. Studienabbruch Der Sponsor hat das Recht, die Studie jederzeit abzuberechnen. Die gesamte Studie wird abgebrochen, wenn: • sich Anhaltspunkte ergeben haben, die nach gemeinsamer Auffassung der Prüfarzte an jedem Standort mit Zustimmung des Sponsors oder nach alleiniger Meinung des Sponsors die Fortsetzung der Studie unnötig oder unethisch machen • die erklärten Ziele der Studie erreicht wurden • der Sponsor die Entwicklung des Studienmedikaments einstellt Patienten konnten aus folgenden Gründen die Studie beenden oder vorzeitig ausscheiden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		• Freiwilliger Rücktritt von der Zustimmung zur Teilnahme an der Studie (zu jedem Zeitpunkt möglich) • Unerwünschte Ereignisse, Laboranomalien oder interkurrente Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hinweist, dass die Fortsetzung der Behandlung und/oder die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten liegt. • Schwerwiegender Verstoß gegen den Prüfplan, anhaltende Nichteinhaltung oder Anforderung von Medikamenten oder Verfahren, die nach dem Prüfplan verboten sind. • Patienten, die in der <i>Follow-Up</i> Phase nicht mehr kontaktiert werden konnten Das Studienmedikament muss bei Patienten abgesetzt werden, bei denen Folgendes auftritt: • Zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfers die Beurteilung des klinischen Status in erheblichem Maße beeinflussen würden • Behandlungsbedingte ernsthafte unerwünschte Ereignisse, die klinisch signifikant sind und nach dem Urteil des Prüfers als anhaltend gelten • Inakzeptable Toxizität • Schwangerschaft • Verwendung systemischer Rescue-Medikation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Elektronische Datenverarbeitung (EDC)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zu Baseline (Tag 1) wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 randomisiert, und zwar stratifiziert nach geografischer Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 versus 4). Sobald ein Patient für die Teilnahme an der Studie in Frage kam, wurden zu Baseline (Tag 1) demografische und stratifizierte Informationen in das EDC eingegeben, um eine Medikamentennummer zu erhalten, die dem Patienten eine Behandlung zuwies.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Die Randomisierung erfolgte mittels EDC (siehe Item 8b). Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels EDC (siehe Item 8b).
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?	Der Sponsor oder ein von ihm Beauftragter, Prüfarzte, das Personal der Studienzentren und die Patienten sind hinsichtlich der Gruppeneinteilung verblindet worden. Die Integrität der klinischen Studie wurde durch die Einhaltung der Verblindung gewahrt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Auswertungen wurden, sofern nicht anders angegeben, mit SAS [®] durchgeführt. Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um einen Überblick über die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit zu geben. Für kategoriale Parameter wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie angegeben. Bei kontinuierlichen Parametern umfassen die deskriptiven Statistiken n (Anzahl der beobachteten Patienten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. Für die co-primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden geeignete inferenzielle Statistiken verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
		Für Patienten, die Rescue-Medikation erhielten, systemische Kortikosteroide verwenden oder die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrechen, wurde der Ausgangswert des Patienten nach diesem Zeitpunkt bis Woche 16 angesetzt. Die verbleibenden fehlenden Daten wurden mit Hilfe der <i>Markov-Chain-Monte-Carlo</i> (MCMC)-Multiple-Imputation behandelt. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle fehlenden Werte, also auch die Werte vor Woche 16, durch MCMC ersetzt wurden. Für weitere Sensitivitätsanalysen wurden <i>Tipping Point</i> Analyse und <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) und <i>Tipping-Point</i>-Analysen verwendet. Die demografischen Daten wurden anhand deskriptiver Statistiken nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Baseline-Charakteristika wurden mit deskriptiven Statistiken zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Anzahl der Patienten in jedem Analyseset wurde zusammengefasst. Gründe für einen Studienabbruch während der verblindeten Studie wurden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Co-primäre Zielkriterien Die beiden co-primären Endpunkte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, der nach den Randomisierungsstrata Region, Krankheitsschwere und Alter adjustiert wurde. Sekundäre Zielkriterien Für binäre sekundäre Endpunkte wird derselbe Ansatz wie für die co-primären Zielkriterien verwendet. Für kontinuierliche sekundäre Endpunkte wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Faktoren der Behandlungs- und Randomisierungsstrata (Region, Krankheitsschwere, Alter) und Baseline-wert verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die ITT-Populationen wurden Analysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Alter (12 bis < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (weiß vs. schwarz / afroamerikanisch vs. andere) • IGA (3 vs. 4) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) Die Subgruppenanalyse wurde in Woche 16 für die co-primären Endpunkt IGA (0,1), EASI-75, EASI-90 und den Anteil der Patienten mit einer Pruritus NRS-Score Verringerung von ≥ 4 Punkten durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-98.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	Lebrikizumab + TCS-Arm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation ADhere
	jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) N= 153 b) N = 153 c) N = 145 (für beide co-primären Endpunkte) Placebo + TCS-Arm a) N = 75 b) N = 75 c) N = 66 (für beide co-primären Endpunkte)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-98.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 3. Februar 2020 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 16. September 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

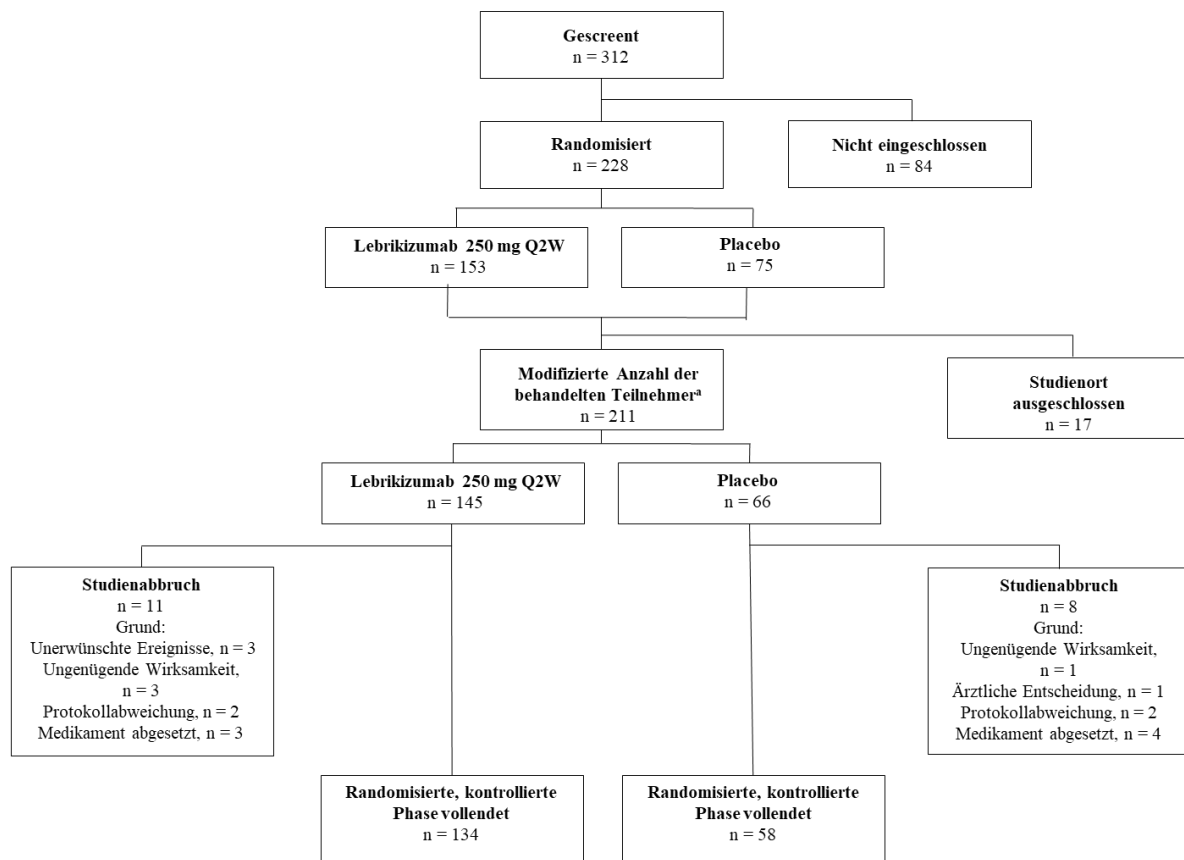


Abbildung 4-98: CONSORT-Flow-Chart für die Studie ADhere

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADvocate 1

Studie: ADvocate 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report J2T-DM-KGAB/DRM06-AD04 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	[10]

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 randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung wurde während der Erhaltungsphase durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung wurde während der Erhaltungsphase durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ 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:

Bei der Studie ADvocate-1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Behandlungsgruppen wurde anhand eines computergenerierten Randomisierungsschemas realisiert. Patienten und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren gab es keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Abschließend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: IGA****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI-BSA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: POEM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: SCORAD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Pruritus-NRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Sleep-Loss-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: PROMIS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: CDLQI**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADvocate 2

Studie: ADvocate 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report Study J2T-DM-KGAC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	[30]

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 randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung wurde während der Erhaltungsphase durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung wurde während der Erhaltungsphase durch die gleiche Anzahl von Injektionen in allen Armen gewährleistet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Die Prüfung eines Studienstandorts ergab, dass die Kriterien für die Aufnahme in das Protokoll in Bezug auf den Schweregrad der AD zu Studienbeginn nicht eingehalten wurden. Die Daten aller Teilnehmer an dem betreffenden Standort wurden als unzuverlässig angesehen. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden diese Daten ausgeschlossen (18 Patienten), was zur Bildung einer modifizierten Intent-to-treat-Population (mITT) und einer modifizierten Sicherheitspopulation führte, die für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet wurden. Da der Anteil der betroffenen Patienten sehr gering war ist von keiner großen endpunktübergreifenden Verzerrung auszugehen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADvocate-2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Behandlungsgruppen wurde anhand eines computergenerierten Randomisierungsschemas realisiert. Patienten und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Ein Studienzentrum mit einer geringen Anzahl von Patienten wurde ausgeschlossen. Abschließend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt: Endpunkt: IGA

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI-BSA

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: POEM

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: SCORAD**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Pruritus-NRS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Sleep-Loss-Score**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: PROMIS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: DLQI**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: CDLQI**13. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

16. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADhere

Studie: ADhere

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Lebrikizumab When Used In Combination With Topical Corticosteroid Treatment In Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis	[26]

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 randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab in Kombination mit TCS

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Alle Injektionen (Lebrikizumab und Placebo) wurden in einer sterilen Fertigspritze mit vormontierter Nadelschutzvorrichtung geliefert. Jede Fertigspritze ist für eine 2 mL-Dosis vorgesehen, die subkutan verabreicht wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Die Prüfung eines Studienstandorts ergab, dass die Kriterien für die Aufnahme in das Protokoll in Bezug auf den Schweregrad der AD zu Studienbeginn nicht eingehalten wurden. Die Daten aller Teilnehmer an dem betreffenden Standort wurden als unzuverlässig angesehen. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden diese Daten ausgeschlossen (17 Patienten), was zur Bildung einer modifizierten Intent-to-treat-Population (mITT) und einer modifizierten Sicherheitspopulation führte, die für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet wurden. Da der Anteil der betroffenen Patienten sehr gering war ist von keiner großen endpunktübergreifenden Verzerrung auszugehen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADhere handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Behandlungsgruppen wurde anhand eines computergenerierten Randomisierungsschemas realisiert. Patienten und behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Somit liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Ein Studienzentrum mit einer geringen Anzahl von Patienten wurde ausgeschlossen. Abschließend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: IGA****17. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

20. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EASI-BSA

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: POEM**9. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: SCORAD

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Pruritus-NRS**9. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Sleep-Loss-Score**9. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: PROMIS

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: DLQI**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: CDLQI**21. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

24. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G Ergänzende statistische Analysen

Ergänzende Analysen sind im separaten Anhang 2023-12-01_Modul4A_Lebrikizumab_Anhang-4-G aufgeführt.