

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio®)

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 4 A

*Behandlung der mittelschweren bis schweren
atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die
für eine systemische Therapie in Betracht kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	39
4.2.5.2.3 Statistische Auswertungen	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	76
4.3.1.3.1.1	Morbidität	80
4.3.1.3.1.1.1	Pruritus (PP-NRS)	80
4.3.1.3.1.1.2	Schlafstörungen (SD-NRS)	94
4.3.1.3.1.1.3	Schmerz (Schmerz-NRS)	104
4.3.1.3.1.1.4	EASI.....	108
4.3.1.3.1.1.5	IGA.....	113
4.3.1.3.1.1.6	SCORAD.....	116
4.3.1.3.1.1.7	POEM.....	119
4.3.1.3.1.1.8	HADS	122
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI bzw. cDLQI	125
4.3.1.3.1.3	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)	130
4.3.1.3.1.3.1	UE-Gesamtraten	132
4.3.1.3.1.3.2	UESI	133
4.3.1.3.1.3.3	Häufige UE nach SOC und PT.....	135
4.3.1.3.1.3.4	Häufige SUE nach SOC und PT	139
4.3.1.3.1.3.5	Therapieabbrüche nach SOC+PT.....	139
4.3.1.3.1.3.6	Konjunktivitis-assoziierte UE	142
4.3.1.3.1.3.7	Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit und Fazit	143
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	144
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	147
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	148
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	148
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	148
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	148
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	149
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	152
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	152
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	158
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	159

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	159
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	159
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	168
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	169
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	169
4.6	Referenzliste.....	171
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		176
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		180
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		182
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		183
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		187
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		219
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		240

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2.....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nemolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
Tabelle 4-3: Berechnung des EASI.....	43
Tabelle 4-4: Status-Definitionen des IGA.....	44
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen mit ophtalmologischem oder atopischem Hintergrund, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Dauer der Studienbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Pruritus (PP-NRS)	80
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Pruritus (Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Pruritus (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der PP-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Pruritus (PP-NRS < 2 , tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Pruritus (PP-NRS < 2 ; wöchentlicher Durchschnitt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Pruritus (mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (SD-NRS)	94
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafstörungen (SD-NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Schlafstörungen (Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schlafstörungen (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der SD-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schlafstörungen (mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Schmerz	104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Schmerz (Verbesserung der Schmerz-NRS ≥ 4 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Schmerz (mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EASI	108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EASI (EASI-75 und EASI-90 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EASI (mittlere Änderung des EASI von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts IGA	113
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt IGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt IGA (Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts SCORAD	116
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD (mittlere Änderung des SCORAD von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts POEM	119
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt POEM (mittlere Änderung des POEM von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts HADS	122
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HADS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt HADS (mittlere Änderung der HADS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes DLQI bzw. cDLQI	125
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DLQI bzw. cDLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Lebensqualität (DLQI bzw. cDLQI 0/1 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Lebensqualität (mittlere Änderung des DLQI bzw. cDLQI von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit (UE)	130
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-58: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Therapieabbrüche nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Konjunktivitis-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	146
Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	146
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	149
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	149
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	150

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	151
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	153
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	157
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2	161
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	168
Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-80 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCADIA 1	187
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCADIA 2.....	212
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2	220

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 16.....	90
Abbildung 4-3: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit PP-NRS-Wert < 2 (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 16	91
Abbildung 4-4: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16.....	92
Abbildung 4-5: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit durchschnittlicher wöchentlicher Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 von Baseline bis Woche 16.....	101
Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16.....	102
Abbildung 4-7: Flow-Chart für ARCADIA 1	211
Abbildung 4-8: Flow-Chart für ARCADIA 2.....	218
Abbildung 4-9 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht.....	244
Abbildung 4-10 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS.....	245
Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis....	246
Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	247
Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	248
Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS.....	249
Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis.....	250
Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	251
Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	252
Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	253

Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	254
Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	255
Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	256
Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	257
Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	258
Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	259
Abbildung 4-25 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	260
Abbildung 4-26 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	261
Abbildung 4-27 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	262
Abbildung 4-28 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	263
Abbildung 4-29 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	264
Abbildung 4-30 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	265
Abbildung 4-31 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	266
Abbildung 4-32 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	267
Abbildung 4-33 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	268
Abbildung 4-34 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	269
Abbildung 4-35 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	270

Abbildung 4-36 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	271
Abbildung 4-37 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	272
Abbildung 4-38 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS....	273
Abbildung 4-39 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	274
Abbildung 4-40 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	275
Abbildung 4-41 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	276
Abbildung 4-42 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	277
Abbildung 4-43 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	278
Abbildung 4-44 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land	279
Abbildung 4-45 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	280
Abbildung 4-46 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	281
Abbildung 4-47 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis....	282
Abbildung 4-48 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	283
Abbildung 4-49 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	284
Abbildung 4-50 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	285
Abbildung 4-51 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis.....	286
Abbildung 4-52 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	287
Abbildung 4-53 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	288
Abbildung 4-54 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	289

Abbildung 4-55 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	290
Abbildung 4-56 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	291
Abbildung 4-57 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	292
Abbildung 4-58 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	293
Abbildung 4-59 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	294
Abbildung 4-60 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	295
Abbildung 4-61 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	296
Abbildung 4-62 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	297
Abbildung 4-63 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	298
Abbildung 4-64 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	299
Abbildung 4-65 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	300
Abbildung 4-66 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	301
Abbildung 4-67 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	302
Abbildung 4-68 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	303
Abbildung 4-69 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	304
Abbildung 4-70 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	305
Abbildung 4-71 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	306

Abbildung 4-72 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	307
Abbildung 4-73 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	308
Abbildung 4-74 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS....	309
Abbildung 4-75 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	310
Abbildung 4-76 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	311
Abbildung 4-77 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht	312
Abbildung 4-78 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS	313
Abbildung 4-79 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis	314
Abbildung 4-80 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land	315

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
ACT	Asthmakontrolltest (<i>Asthma Control Test</i>)
ADA	<i>Anti-Drug Antibody</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
AP-NRS	<i>Average Pruritus Numeric Rating Scale</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
cDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
E	Einschlusskriterium
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Levels</i>
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>
HBcAb	<i>Hepatitis B core Antibody</i>
HBsAb	<i>Hepatitis B surface Antibody</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B surface Antigen</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IAC	Unabhängiges Bewertungskomitee (<i>Independent Adjudication Committee</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IGA	<i>Investigator’s Global Assessment</i>
IL-31-RA	Interleukin-31-Rezeptor A
ITT	<i>Intention to Treat</i>
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LSM	LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>)
LSMD	LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
LTE	<i>Long-Term Extension</i>
MAR	<i>Missing at Random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	multiple Imputation
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed-effect Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NA	nicht auswertbar
NRS	Numerische Rating-Skala
OC	<i>Observed Cases</i>
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik

Abkürzung	Bedeutung
PEF	<i>Peak Expiratory Flow</i>
PGAD	<i>Patient Global Assessment of Disease</i>
PGAT	<i>Patient Global Assessment of Treatment</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PIQ	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Itch Questionnaires</i>
PK	Pharmakokinetik
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PROMIS	<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q4W	alle 4 Wochen
Q8W	alle 8 Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SD-NRS	Numerische Rating-Skala für Schlafstörungen (<i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikosteroide (Topical Corticosteroids)

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	<i>treatment-emergent adverse event</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VAS	visuelle Analogskala
WASO	Wachsein nach Schlafbeginn (<i>Wakefulness After Sleep Onset</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPAI:AD	<i>Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung erstreckt sich auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nemolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT).

Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-31-Rezeptor A (IL-31RA) bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert. Nemolizumab ist zugelassen zur Therapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten¹ ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht die Galderma Laboratorium GmbH (im Weiteren Galderma) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib 30 mg (jeweils ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden [*Topical Corticosteroids*, TCS] und/oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI]) heran (Details siehe Modul 3 A).

Datenquellen

Die Beurteilung des Zusatznutzens beruht auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Es sollten methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe Ib) eingeschlossen werden. Zur Identifikation geeigneter RCT wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien definiert, die für die Beantwortung der oben beschriebenen Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Als Quelle wurden die klinischen Studienberichte der dargestellten Studien herangezogen.

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Dabei werden Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab werden die RCT ARCADIA 1 und ARCADIA 2 herangezogen. Die Darstellung des Designs und der Methodik dieser Studien erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E sowie Abschnitt 4.3.1.2. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den zulassungsbegründenden Phase-III-Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kamen. Die Patienten erhielten entweder Nemolizumab oder Placebo, jeweils mit einer topischen Hintergrundtherapie.

Die Studien erfüllen aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Re-Randomisierung nach Woche 16, die keinen adäquaten Vergleich mit dem Kontrollarm über Woche 16 hinaus erlaubt, nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Somit stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab zur Verfügung, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren. Die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 werden jedoch im Folgenden als bestverfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen von Nemolizumab dargestellt. Anschließend wird erläutert, welche Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab vorliegen.

In der folgenden Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)		ARCADIA 1	ARCADIA 2
		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität		620 vs. 321 Patienten	522 vs. 265 Patienten
PP-NRS	Verbesserung ≥ 4	42,7 % vs. 17,8 % RR: 2,41 [1,87; 3,10]; < 0,0001	41,0 % vs. 18,1 % RR: 2,28 [1,73; 2,99]; < 0,0001
	Wert < 2	30,6 % vs. 11,2 % RR: 2,71 [1,95; 3,77]; < 0,0001	28,4 % vs. 11,3 % RR: 2,49 [1,73; 3,58]; < 0,0001
SD-NRS: Verbesserung ≥ 4		37,9 % vs. 19,9 % RR: 1,90 [1,49; 2,41]; < 0,0001	33,5 % vs. 16,2 % RR: 2,08 [1,55; 2,79]; < 0,0001
Schmerz-NRS: Verbesserung ≥ 4		48,9 % vs. 26,8 % RR: 1,81 [1,49; 2,21]; < 0,0001	45,6 % vs. 30,9 % RR: 1,49 [1,22; 1,82]; < 0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)		ARCADIA 1	ARCADIA 2
		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
EASI	EASI-75 ¹	43,5 % vs. 29,0 % RR: 1,51 [1,24; 1,82]; < 0,0001	42,1 % vs. 30,2 % RR: 1,38 [1,13; 1,70]; 0,0020
	EASI-90 ²	23,5 % vs. 15,0 RR: 1,59 [1,19; 2,14]; 0,0020	28,0 % vs. 20,8 % RR: 1,35 [1,03; 1,77]; 0,0309
IGA-Behandlungserfolg ³		35,6 % vs. 24,6 % RR: 1,47 [1,18; 1,82]; 0,0005	37,7 % vs. 26,0 % RR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0016
SCORAD		LSMD: -9,17 [-12,35; -5,99]; < 0,0001	LSMD: -8,10 [-11,39; -4,82]; < 0,0001
POEM		LSMD: -4,04 [-5,09; -2,99]; < 0,0001	LSMD: -3,93 [-5,07; -2,78]; < 0,0001
HADS	HADS-A	LSMD: -0,63 [-1,30; 0,04]; 0,0659	LSMD: -0,93 [-1,56; -0,29]; 0,0041
	HADS-D	LSMD: -0,63 [-1,31; 0,05]; 0,0693	LSMD: -0,72 [-1,33; -0,10]; 0,0220
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		DLQI: 550 vs. 283 Patienten cDLQI: 70 vs. 38 Patienten	DLQI: 445 vs. 234 Patienten cDLQI: 77 vs. 31 Patienten
DLQI 0/1		23,1 % vs. 14,5 RR: 1,59 [1,16; 2,20]; 0,0043	24,7 % vs. 12,0 % RR: 2,11 [1,44; 3,09]; 0,0001
cDLQI 0/1		25,7 % vs. 15,8 % RR: 1,65 [0,71; 3,84]; 0,2410	37,7 % vs. 6,5 % RR: 5,51 [1,40; 21,72]; 0,0148
Sicherheit		616 vs. 321 Patienten	519 vs. 263 Patienten
Jegliche UE		49,7 % vs. 45,5 % RR: 1,09 [0,94; 1,26]; 0,2500	41,4 % vs. 44,5 % RR: 0,93 [0,79; 1,10]; 0,4145
SUE		1,0 % vs. 1,2 % RR: 0,78 [0,22; 2,73]; 0,6937	2,5 % vs. 1,1 % RR: 2,19 [0,63; 7,59]; 0,2182
Todesfälle		Es traten keine Todesfälle auf.	
Therapieabbrüche wegen UE		1,8 % vs. 4,0 % RR: 0,44 [0,20; 0,96]; 0,0401	3,5 % vs. 1,1 % RR: 2,97 [0,88; 9,99]; 0,0784
UESI		Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für Ödeme: 2,3 % vs. 0,4 % RD: 1,92 [0,43; 3,41]; 0,0472.
Häufige ⁴ UE nach SOC und PT		Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für PT <i>Infektion der oberen Atemwege:</i> 1,5 % vs. 4,4 % RR: 0,34 [0,15; 0,79]; 0,0118.	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für PT <i>Arthralgie:</i> 1,9 % vs. 0 % RD: 1,90 [0,72; 3,07]; 0,0253.

	ARCADIA 1	ARCADIA 2
Endpunktkategorie	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	
Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)	Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT	Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.	
Konjunktivitis-assoziierte UE	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	
(1) Verbesserung des EASI um ≥ 75 % im Vergleich zum Baseline-Wert (2) Verbesserung des EASI um ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert (3) Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. (4) UE bzw. SUE einer SOC oder PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. cDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i> ; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; NRS: numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> ; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 16 Wochen zeigt eine schnelle und signifikant stärkere Verbesserung der objektiven und der patientenberichteten Krankheitsschwere, insbesondere:

- eine sehr schnelle Linderung des Pruritus und Verbesserung des Schlafes bereits in den ersten Tagen,
- eine Reduktion der Schmerzintensität,
- eine Verbesserung der Hautsymptomatik und der Krankheitsschwere insgesamt,
- eine Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen geben keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit in den betrachteten Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten – unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder Vortherapie – gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

Verbesserung des Pruritus (Peak Pruritus Numeric Rating Scale [PP-NRS])

Pruritus ist eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, führt zu einer hohen Krankheitslast und kann zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten, Schule bzw. Arbeit und der Lebensqualität führen. Die Verbesserung des Symptoms Pruritus ist eines der wichtigsten Therapieziele bei atopischer Dermatitis.

Zu Baseline litt die Mehrheit der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 unter schwerem Pruritus. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in ARCADIA 2 schon ab Tag 1 bzw. in ARCADIA 1 ab Tag 2 nach Behandlungsbeginn eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1). Im Laufe der Behandlung konnten immer mehr Patienten von der Nemolizumab-Wirkung profitieren. So stieg auch der Anteil der Patienten mit Symptommfreiheit bzw. einer geringen Symptomlast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) stetig an. In Woche 16 waren etwa 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

Reduktion der Schlafstörungen (Sleep Disturbance Numeric Rating Scale [SD-NRS])

Pruritusbedingte Schlafstörungen führen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einer hohen Krankheitslast. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten.

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter mittelschweren bis schweren Schlafstörungen. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten in den Studien auch bereits in den ersten Tagen nach der ersten Anwendung von Nemolizumab eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der SD-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion der Schlafstörungen. Bis Woche 16 profitierten immer mehr Patienten von der vorteilhaften Wirkung von Nemolizumab. Es besteht durchweg ein signifikanter Vorteil für Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2). Die Auswertung der Schlaftagebuch-Daten zeigte ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo.

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Die Hälfte der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 litt zu Studienbeginn unter starken Schmerzen infolge der atopischen Dermatitis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte auch für dieses Symptom eine klinisch relevante und gegenüber Placebo statistisch signifikante Verringerung gezeigt werden (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Schmerz-NRS) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3).

Verbesserung der Hautsymptomatik (Eczema Area and Severity Index [EASI], Investigator's Global Assessment [IGA])

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind Hautveränderungen wie Erytheme, Papeln, Verkrustungen, Lichenifikationen und Hauttrockenheit das sichtbare Zeichen der atopischen Dermatitis und tragen zum Leidensdruck

durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen ist daher als wichtiges Therapieziel bei atopischer Dermatitis anzusehen.

Ausmaß und Schwere der Hautveränderung wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 u. a. mittels EASI und IGA erfasst. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d. h. EASI-75 bzw. EASI-90 und/oder IGA-Behandlungserfolg) erreicht werden als im Kontrollarm (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1.4 und 4.3.1.3.1.1.5).

Verbesserung der Krankheitsschwere insgesamt (SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD], Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])

Neben den oben aufgeführten Instrumenten zur Bewertung einzelner Symptome der atopischen Dermatitis wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 auch die Instrumente SCORAD und POEM genutzt, um die Krankheitsschwere insgesamt im Bezug auf Hautveränderungen sowie Pruritus und Schlafstörungen zu erfassen.

Die positiven Effekte von Nemolizumab im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen sowie Hautveränderungen bestätigten sich auch in den Auswertungen zum SCORAD und POEM; für beide Instrumente zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe 4.3.1.3.1.1.6 und 4.3.1.3.1.1.7).

Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen

Die atopische Dermatitis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen und Depressionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung. Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität der Patienten sind weitere mögliche Folgen.

Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und depressiven Symptomatik erzielt werden; sowohl für die HADS-A als auch die HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score* bzw. *Depression Score*) zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verringerung unter Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.8).

Des Weiteren wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 auch Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität durch die atopische Dermatitis erfasst (*Work Productivity and Activity Impairment: Atopic Dermatitis [WPAI:AD]*). Hierbei zeigte sich ebenfalls eine deutlichere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo [2, 3].

Verbesserung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI], Children's Dermatology Life Quality Index [cDLQI])

Die Einschränkungen der Lebensqualität durch die atopische Dermatitis können gravierend sein. Der anhaltende, starke Pruritus, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, vor allem der sichtbaren Körperareale, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen

im Alltag und Schul- bzw. Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei [9, 11, 15].

So empfand auch die Mehrheit der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitslast erreichten deutlich mehr Patienten eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität (DLQI 0/1 bzw. cDLQI 0/1) und eine deutlichere Verbesserung durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Sicherheit

Die Auswertungen zu den dokumentierten unerwünschten Ereignissen (UE) belegen die Sicherheit von Nemolizumab. Aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Nemolizumab und Placebo hinsichtlich UE, schwerwiegenden UE (SUE), Therapieabbrüchen wegen UE, UE von speziellem Interesse (UESI), häufiger UE nach SOC und PT (*System Organ Class* bzw. *Preferred Term* nach MedDRA) sowie Konjunktivitis-assoziiertes UE. Schwerwiegende UESI und SUE traten selten auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 sowie [2, 3]). Es gab keine Todesfälle.

Bei den häufigen UE nach SOC und PT ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nemolizumab hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen des PT *Infektionen der oberen Atemwege* in der Studie ARCADIA 1, in ARCADIA 2 gab es keinen signifikanten Unterschied. Für die Therapieabbrüche wegen UE zeigte sich in ARCADIA 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nemolizumab, in ARCADIA 2 jedoch ein numerischer Nachteil. In ARCADIA 2 ergab sich für das UESI Ödeme und den PT *Arthralgie* jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis der Risikodifferenz zuungunsten von Nemolizumab, welcher sich jedoch nicht in ARCADIA 1 zeigte. Die Unterschiede sind aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen jedoch nicht als Sicherheitssignal zu werten (siehe auch Einschätzung der EMA [4]).

Die beiden Studien zeigen somit für Nemolizumab ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab – d.h. in der 32-wöchigen Erhaltungstherapie in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sowie in der Langzeitbehandlung in der LTE-Studie (mittlere Behandlungsdauer von ca. 59 Wochen in den bisherigen Interimsanalysen) – ergaben sich keine Sicherheitssignale [2, 3, 5].

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

In den Auswertungen bis Woche 16 belegen die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine teils sehr schnelle, ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der atopischen Dermatitis einhergehen. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von ARCADIA 1 und ARCADIA 2 bis Woche 48, dass die positiven Effekte in der Erhaltungstherapie mit einem auf 8 Wochen verlängerten Anwendungsintervall bestehen bleiben [2-4]. Die unter Nemolizumab

auftretenden UE in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil und sind mit Placebo vergleichbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die atopische Dermatitis besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapiealternativen. Biologika und Januskinase-(JAK-)Inhibitoren zeigen grundsätzlich eine gute Wirksamkeit, jedoch gibt es bei allen Therapien Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung ansprechen oder im Verlauf der Behandlung ein sekundäres Therapieversagen zeigen. Diese Patienten könnten von einem Wechsel auf ein anderes Therapieprinzip profitieren. Zudem erfordern die Vielfalt an Krankheitsausprägungen sowie Sicherheitsaspekte der bisherigen Therapien eine möglichst breite Auswahl an Behandlungsoptionen.

Insbesondere für Patienten, die unter schwerem Pruritus leiden und für die eine schnelle Linderung des Pruritus das primäre Therapieziel ist, besteht ein Bedarf an sicher anwendbaren Therapieoptionen, die gezielt eine schnelle Linderung des Pruritus bewirken (Details siehe Modul 3 A): Die alternativen Biologika benötigen einige Wochen, um ihre volle Wirkung zu entfalten. Die JAK-Inhibitoren zeichnen sich hingegen durch einen raschen Wirkeintritt aus und waren bisher bei Vorliegen einer hohen Krankheitslast – beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus – Therapie der Wahl. Ihr Einsatz ist jedoch mit Sicherheitsrisiken verbunden, sodass JAK-Inhibitoren nicht bei allen Patienten angewendet werden können.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Nemolizumab gemäß § 35a SGB V und dessen Quantifizierung formal nicht möglich. Dennoch gibt es Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zum einen in den vorliegenden Daten und zum anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den weiteren Therapieoptionen begründet ist.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber den bisher verfügbaren Therapien. Durch die spezifische Inhibition des komplexen IL-31-Signalwegs, welche sich auf Nervenzellen, Immunzellen und Epithelzellen auswirkt, kann Nemolizumab unter anderem eine sehr schnelle spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits ein bis zwei Tage nach der ersten Anwendung. Ebenso schnell kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafes. Dieses schnelle Ansprechen ist besonders bedeutsam, da die Therapie des oft quälenden Pruritus eine Herausforderung bei der Therapie der atopischen Dermatitis darstellt [6]. Verschiedene Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt – insbesondere in Bezug auf die Linderung des Pruritus – für die Patienten ein wichtiges Therapieziel ist [7, 8]. Somit stellt die schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, eine patientenrelevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar.

Darüber hinaus ist infolge der Behandlung mit Nemolizumab eine Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der Haut zu beobachten, die gesundheitsbezogene

Lebensqualität verbessert sich und die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert.

Ein weiterer Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt sich aus dem guten Sicherheitsprofil von Nemolizumab. Hinsichtlich der Sicherheit weisen die Biologika im Vergleich mit den JAK-Inhibitoren generell ein günstigeres Profil auf, dennoch können unter Dupilumab sowie Tralokinumab und Lebrikizumab typische Nebenwirkungen – insbesondere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis – auftreten, die einen Therapiewechsel erforderlich machen können [9]. Eine Untersuchung zur Patienten- und Arztpräferenz zeigt, dass in der klinischen Praxis die Angst vor Augenerkrankungen sowohl für die Patienten als auch die Behandler eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt [7].

Für Dupilumab wurde das gehäufte Auftreten von Konjunktivitis in Studien zur atopischen Dermatitis und auch in der Praxis beschrieben [9-12]. In der Studie CHRONOS litten zu Woche 16 20,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm unter Ereignissen der SOC *Augenerkrankungen*, zu Woche 52 waren es 30,9 % (im Kontrollarm 6,0 % bzw. 14,6 %) [13]. Zum Großteil handelte es sich dabei um Konjunktivitis-Ereignisse [14]. Das Risiko für das Auftreten einer Konjunktivitis oder die Verschlimmerung einer bestehenden Konjunktivitis verdoppelt sich somit in etwa unter Dupilumab [12]. Unter der Behandlung mit Nemolizumab hingegen traten in ARCADIA 1 bzw. ARCADIA 2 Konjunktivitis-assoziierte UE zu Woche 16 nur bei 1,3 % bzw. 0,8 % der Patienten auf (im Kontrollarm bei 1,2 % bzw. 1,9 %); in der Erhaltungsphase bis Woche 48 wurden ebenfalls nur vereinzelte Fälle dokumentiert [2, 3]. Nemolizumab bietet somit gegenüber Dupilumab sowie den weiteren Antikörpern, die die IL-4- und IL-13-Signalwege blockieren, eine wirksame Therapieoption ohne ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen.

Bei der Anwendung von JAK-Inhibitoren gibt es Einschränkungen aufgrund von Sicherheitsaspekten (z. B. ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) und der Einsatz erfordert ein umfassendes Monitoring [15-18]. Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab hingegen erwies sich in den Zulassungsstudien als vergleichbar mit Placebo. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Folglich gibt es keine Einschränkungen (außer der für alle Arzneimittel geltenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile) und keinen Monitoringbedarf für die Anwendung von Nemolizumab [1].

Neben der schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab ist das Biologikum mit dem längsten Behandlungsintervall in der atopischen Dermatitis. Aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe als Induktionstherapie und 8-wöchentlichen Gabe als Erhaltungstherapie sind für die Behandlung mit Nemolizumab deutlich weniger Injektionen erforderlich als mit den bisher verfügbaren Biologika. Dies stellt für viele Patienten einen Vorteil dar, da selteneres Spritzen die Belastung durch die Therapie reduziert und so auch die Therapieadhärenz verbessern kann.

Zusammenfassend kann der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab zur Deckung des therapeutischen Bedarfs an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis beitragen. Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen neuen Therapieansatz. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Aufgrund des Fehlens von geeigneten vergleichenden Daten ist ein Zusatznutzen jedoch nicht quantifizierbar. Es besteht daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nemolizumab.

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.

Die Fragestellung erstreckt sich auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nemolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT).

Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-31-Rezeptor A (IL-31RA) bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert. Nemolizumab ist zugelassen zur Therapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht die Galderma Laboratorium GmbH (im Weiteren Galderma) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib 30 mg (jeweils ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden [*Topical Corticosteroids*, TCS] und/oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI]) heran (siehe Modul 3 A).

Die Beurteilung des Zusatznutzens beruht auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Es sollen methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe Ib) eingeschlossen werden. Die RCT müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von Studien definiert, die für die Beantwortung der Fragestellung zum medizinischen Zusatznutzen von Nemozumab geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nemolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

		Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)
1	Patientenpopulation	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Andere Studienpopulation als E1
2	Intervention	Nemolizumab (ggf. ± TCS/TCI) in der für Deutschland zugelassenen Dosierung und Anwendungsart	Andere Intervention als E2
3	Vergleichstherapie	Dupilumab, Abrocitinib oder Upadacitinib 30 mg (jeweils ggf. ± TCS/TCI), jeweils in der für Deutschland zugelassenen Dosierung bzw. Anwendungsart	Andere Vergleichstherapie als E3
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt	Kein patientenrelevanter Endpunkt
5	Studiendesign	RCT	Anderer Studientyp als E5
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Ergebnisdarstellung	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar	Anderer Publikationstyp als E7

RCT: randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide (*Topical Corticosteroids*)

Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Nemolizumab werden Studien mit Erwachsenen und/oder mit Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer mittelschweren oder schweren atopischen Dermatitis eingeschlossen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):

Es werden Studien eingeschlossen, in denen Nemolizumab in der empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung fachinformationsgemäß eingesetzt wurde.

Nemolizumab wird durch subkutane Injektion verabreicht. Die Behandlung mit Nemolizumab soll initial mit einer einmaligen Anfangsdosis von 60 mg gefolgt von 30 mg alle 4 Wochen (Q4W) erfolgen. Nach 16 Wochen Behandlung erhalten Patienten, die ein klinisches Ansprechen erreicht haben, eine Erhaltungsdosis von 30 mg alle 8 Wochen (Q8W) [1]. Nemolizumab kann in Kombination mit TCS und TCI angewendet werden, die Anwendung von TCI sollte aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich beschränkt bleiben. Die Anwendung topischer Therapien sollte bei ausreichender Besserung schrittweise reduziert und anschließend abgesetzt werden.

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht Galderma eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib in der Wirkstärke 30 mg, jeweils ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI, heran (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3 A). Studien, in denen keine patientenindividuelle Therapie, sondern nur einer der 3 Wirkstoffe als Vergleichstherapie angewendet wurde, ermöglichen ggf. Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation. Daher ist das Einschlusskriterium nicht auf die patientenindividuelle Therapie beschränkt.

Endpunkte (Ein-/Ausschlusskriterium 4):

Es werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten, da die Nutzenbewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgt. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation atopische Dermatitis finden sich im Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign (Ein-/Ausschlusskriterium 5):

Es wurden ausschließlich RCT eingeschlossen, da die Nutzenbewertung auf Basis der Evidenz mit der höchsten Ergebnissicherheit erfolgt.

Studiendauer (Ein-/Ausschlusskriterium 6):

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Bei chronischen Erkrankungen, die in der Regel eine längerfristige Behandlung erfordern, wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung im Allgemeinen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen zu können.

Ergebnisdarstellung (Ein-/Ausschlusskriterium 7):

Es wurden Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation, ein Studienbericht oder ein vergleichbarer ausführlicher Ergebnisbericht vorliegt, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen und eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen.

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 wurde am 02.01.2025 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert aufgeführt ist. Für die Suche nach RCT wurde ein validierter RCT-Filter angewendet [19]. Es wurde keine Einschränkung der Suche über den Publikationszeitraum oder die Sprache vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 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.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 02.01.2025 eine Suche nach Studien in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) und *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) durchgeführt. Ergänzend zur Suche im EU-CTR wurde auch das neue *Clinical Trials Information System* der EU (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) durchsucht. Auf eine Suche in der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) wurde den Angaben auf der Internetseite des G-BA entsprechend verzichtet.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Das Suchportal der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS-Datenbank) wurden nicht nach Studien durchsucht, da keine Studien durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Registerrecherche identifiziert wurden, die vollständig den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien entsprechen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.01.2025 durchgeführt. Auf der Seite des G-BA wurde im Suchfeld nach dem zu bewertenden Arzneimittel Nemolizumab gesucht. Eine Suche nach spezifischen Studien wurde nicht vorgenommen, da keine Studien identifiziert wurden, die vollständig den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien entsprechen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) durchgeführt. Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von 2 Personen durchgeführt. Abweichende Einschätzungen wurden diskutiert und konsentiert.

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 sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben dokumentiert. Als Quelle wurden die klinischen Studienberichte der dargestellten Studien herangezogen. Von der oben beschriebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde nicht abgewichen. Das Verzerrungspotenzial wird im Rahmen der Studienbeschreibung (Abschnitt 4.3.1.2.2) sowie der Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3) diskutiert und in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der dargestellten Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab werden die RCT ARCADIA 1 und ARCADIA 2 herangezogen. Somit erfolgt die Darstellung dieser Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 in Tabelle 4-81 bzw. Tabelle 4-82 und CONSORT-Flow-Charts in Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*).

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

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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 in diesem Modul dargestellten RCT ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurden demografische und andere Patientencharakteristika zu Baseline erhoben. Im vorliegenden Dossier werden folgende Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

- demografische Charakteristika
 - Alter
 - Altersgruppe
 - Geschlecht
 - Region
 - Land
 - Abstammung
 - Größe
 - Gewicht
 - BMI (*Body Mass Index*)
 - Raucher-Status
- Krankheitscharakteristika
 - IGA (*Investigator's Global Assessment*)
 - EASI (*Eczema Area and Severity Index*)
 - Wochendurchschnitt PP-NRS (*Peak Pruritus Numeric Rating Scale*)
 - Wochendurchschnitt SD-NRS (*Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*)
 - von atopischer Dermatitis betroffener Anteil der Körperoberfläche (*Body Surface Area, BSA*)
 - SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*)

- POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*)
- HADS-A (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score*)
- HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score*)
- Schmerz-Häufigkeit
- Schmerz-Intensität
- DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)
- cDLQI (*Children’s Dermatology Life Quality Index*)
- medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen
- Vortherapien

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab herangezogen werden, untersuchten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Mortalität wurde in den Studien nicht als separater Endpunkt erhoben, sondern Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Die Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Morbidität
 - Pruritus (PP-NRS)
 - Schlafstörungen (SD-NRS)
 - Schmerz (Schmerz-NRS)
 - EASI
 - IGA
 - SCORAD
 - POEM
 - HADS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI bzw. cDLQI
- Sicherheit: unerwünschte Ereignisse (UE)

Die nachfolgenden Beschreibungen und Operationalisierungen beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2; die Endpunkte wurden darüber hinaus jeweils auch in der Erhaltungsphase erfasst (siehe Anhang 4-E).

Morbidität

Pruritus (Peak Pruritus Numeric Rating Scale, PP-NRS)

Pruritus – meist chronisch – ist eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis und führt zu einer hohen Krankheitslast. Die dem Pruritus folgende weitere Schädigung der Haut durch Kratzen sowie die pruritusbedingten Schlafstörungen und mögliche psychische Störungen können zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten, Schule bzw. Arbeit und der Lebensqualität führen [6, 20-23]. Die Verbesserung des Symptoms Pruritus ist eines der wichtigsten Therapieziele bei atopischer Dermatitis und somit in höchstem Maße patientenrelevant [6].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde der Endpunkt Pruritus durch die PP-NRS erhoben. Auf der PP-NRS können Patienten die Stärke ihres schlimmsten Pruritus innerhalb der letzten 24 Stunden angeben. Die Skala reicht dabei von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Bei einem PP-NRS-Wert von ≥ 7 spricht man von schwerem Pruritus [24].

Die PP-NRS ist für Patienten mit mittelschwerer und schwerer atopischer Dermatitis validiert, und ein klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference, MID*) wird als eine Veränderung von $\geq 2 - 4$ Punkten angegeben [25, 26]. Analog zu MID für andere 11-Punkte-NRS wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte als Responsekriterium präspezifiziert. Auswertungen zur Verbesserung des Pruritus mittels PP-NRS um ≥ 4 Punkte sind patientenrelevant und wurden bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [14, 27]. IQWiG und G-BA erachteten außerdem die Operationalisierung PP-NRS < 2 (d.h. PP-NRS 0 oder 1) als patientenrelevant, da diese das Therapieziel der Symptomfreiheit bzw. einer geringen Symptomlast abbildet [28, 29].

Die PP-NRS wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 beginnend nach der Screening-Visite bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 16) einmal täglich am Abend durch die Patienten erfasst. Der PP-NRS-Wert zu Baseline wurde als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig. Die Berechnung der wöchentlichen Werte von Woche 1 bis Woche 16 folgte dem gleichen Vorgehen.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline
 - tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche
 - Verbesserung zu Woche 1, 2, 4 und 16 (wöchentlicher Durchschnitt)
- Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2
 - tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche
 - wöchentlicher Durchschnitt zu Woche 1, 2, 4 und 16

- mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16 (wöchentlicher Durchschnitt)

Schlafstörungen (Sleep Disturbance Numeric Rating Scale, SD-NRS)

Pruritusbedingte Schlafstörungen führen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einer hohen Krankheitslast [6, 20]. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten. Verbesserungen des Symptoms Schlafstörungen sind entsprechend patientenrelevant.

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde der Endpunkt Schlafstörung durch die SD-NRS erhoben. Mittels SD-NRS können Patienten ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome der atopischen Dermatitis während der letzten Nacht angeben. Die Skala reicht dabei von 0 (keine Schlafstörung) bis 10 (überhaupt kein Schlaf). Bei einem SD-NRS-Wert von ≥ 7 kann in Analogie zu anderen 11-Punkte-NRS von schweren Schlafstörungen ausgegangen werden [30].

Die SD-NRS ist für Patienten mit mittelschwerer und schwerer atopischer Dermatitis validiert [31, 32]. Als klinisch relevante Verbesserung wird der Bereich von 2 bis 5 Punkten angesehen [32]. Analog zu MID für andere 11-Punkte-NRS wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte als Responsekriterium präspezifiziert. Verbesserungen von Schlafstörungen sind patientenrelevant und Auswertungen mittels verschiedener Instrumente wurden bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [14, 27, 28].

Die SD-NRS wurde in den Studien beginnend nach der Screening-Visite bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 16) einmal täglich am Morgen (wenn möglich innerhalb einer Stunde nach dem Aufstehen) durch die Patienten erfasst. Der SD-NRS-Wert zu Baseline wurde als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig. Die Berechnung der wöchentlichen Werte von Woche 1 bis Woche 16 folgte dem gleichen Vorgehen.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline
 - tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche
 - Verbesserung zu Woche 1, 2, 4 und 16 (wöchentlicher Durchschnitt)
- mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16 (wöchentlicher Durchschnitt)

Schmerz (Schmerz-NRS)

Schmerzen der Haut als Symptom der atopischen Dermatitis kommen auch unabhängig von Pruritus vor und tragen zur Krankheitslast bei. Je nach Intensität und Häufigkeit beeinträchtigen die Hautschmerzen die Lebensqualität und psychische Gesundheit [21]. Da die Schmerzen auch ohne sichtbare Hautveränderungen vorkommen können, ist eine objektive Bewertung durch

den Arzt nicht möglich und eine patientenberichtete Einschätzung wichtig. Eine Verbesserung des Symptoms Schmerzen ist ein wichtiges Therapieziel bei atopischer Dermatitis und somit patientenrelevant [6].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde die Intensität des mit der atopischen Dermatitis assoziierten Schmerzes durch die Schmerz-NRS erhoben. Auf der Schmerz-NRS können Patienten die Intensität ihres schlimmsten Schmerzes aufgrund der atopischen Dermatitis während der letzten Woche angeben. Die Skala reicht dabei von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster unerträglicher Schmerz). Bei einem Schmerz-NRS-Wert von ≥ 7 spricht man von starken Schmerzen [33].

Der G-BA erkennt Schmerz als patientenrelevanten Endpunkt an, und in bisherigen Verfahren wurde die Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf einer Schmerz-NRS bewertet [28, 34].

Die Schmerz-NRS wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 durch die Patienten erfasst.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Schmerz-NRS ≥ 4 zu Woche 16
- mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 16

EASI (Eczema Area and Severity Index)

Hautveränderungen wie Erytheme, Ödeme und Verkrustungen sind das sichtbare Zeichen der atopischen Dermatitis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen stellt einen therapielevanten Nutzen dar. Die Verbesserung des Schweregrads der Hautveränderungen gemäß EASI ist als Therapieziel bei atopischer Dermatitis anzusehen und ist daher patientenrelevant.

Der EASI ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere anhand des Ausmaßes und der Symptomausprägung der atopischen Dermatitis. Die Einschätzung erfolgt durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter. Hinsichtlich der Symptomausprägung werden die Aspekte Erytheme (E), Induration/Papelbildung (I), Exkoration (Ex) und Lichenifikation (L) auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (stark) – aufgeschlüsselt nach Körperregionen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Gliedmaßen, untere Gliedmaßen) – bewertet (siehe Tabelle 4-3). Die Vergabe von halben Punkten ist erlaubt. Des Weiteren wird das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als Anteil auf einer Skala von 0 – 6 (entsprechend 0 – 100 %) in den Körperregionen erfasst.

Die Einzelwerte der Körperregionen werden zu einem Gesamtwert im Bereich von 0 bis 72 zusammengefasst, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der atopischen Dermatitis anzeigen [35]. Ein EASI > 7 gilt als mittelschwere und ein EASI > 21 als schwere atopische Dermatitis [36].

Tabelle 4-3: Berechnung des EASI

Körperregion	EASI-Wert
Kopf und Hals	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,1$
Obere Gliedmaßen	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,2$
Rumpf	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,3$
Untere Gliedmaßen	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,4$
EASI =	Summe der 4 Werte für die Körperregionen
Quelle: übersetzt nach [35] Die Fläche (betroffene Hautoberfläche) ist wie folgt definiert: 0 = 0 %; 1 = 1 – 9 %; 2 = 10 – 29 %; 3 = 30 – 49 %; 4 = 50 – 69 %; 5 = 70 – 89 %; 6 = 90 – 100 %. E: Erythem; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; Ex: Exkoration; I: Induration/Papelbildung; L: Lichenifikation	

Eine objektive Beurteilung der Haut hinsichtlich des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird bei der Anwendung von Systemtherapien von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, und der EASI wird als validiertes Erhebungsinstrument genannt [6, 35, 37, 38]. Eine deutliche Verbesserung der Krankheitsschwere, operationalisiert als EASI-75 bzw. EASI-90 (d. h. eine Verbesserung des EASI um ≥ 75 % bzw. ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert), ist patientenrelevant und wurde bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen [14, 27, 28, 39].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde der EASI während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16
- Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16
- mittlere Änderung des EASI von Baseline bis Woche 16

IGA (*Investigator's Global Assessment*)

Die IGA-Skala ist ein weiteres – im Vergleich zum EASI weniger detailliertes und somit einfacher zu erhebendes – Instrument zur Erfassung von Hautveränderungen der atopischen Dermatitis. Die IGA-Skala umfasst 5 Punkte von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer) und wird durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter verwendet, um objektiv den globalen Schweregrad der atopischen Dermatitis und das klinische Ansprechen zu beurteilen (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Status-Definitionen des IGA

Status	Punkte	Definition
Erscheinungsfrei	0	Geringfügige verbleibende Hypo-/Hyperpigmentierung, ohne Erythem oder Induration/Papelbildung, ohne Nässen/Krustenbildung
Fast erscheinungsfrei	1	Sehr schwach rosafarbenes Erythem mit kaum wahrnehmbarer Induration/Papelbildung und ohne Nässen/Krustenbildung
Leicht	2	Schwach rosafarbenes Erythem mit leichter Induration/Papelbildung und ohne Nässen/Krustenbildung
Mittelschwer	3	Rosa-rotes Erythem mit moderater Induration/Papelbildung mit oder ohne Nässen/Krustenbildung
Schwer	4	Tiefrotes oder leuchtend rotes Erythem mit schwerer Induration/Papelbildung mit Nässen/Krustenbildung
Quelle: Übersetzung nach [40] IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>		

Eine objektive Beurteilung der Haut hinsichtlich des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird bei der Anwendung von Systemtherapien von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen [6]. Der IGA ist ein einfach anzuwendendes und etabliertes Instrument für eine solche Beurteilung. Entsprechend ist auch eine deutliche Verbesserung des Schweregrads der atopischen Dermatitis gemäß IGA patientenrelevant.

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 war der Behandlungserfolg nach IGA definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Der IGA-Wert wurde dafür während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.

Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 16

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

Der SCORAD ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis anhand des Ausmaßes und der Ausprägung der Hautveränderungen sowie des Schweregrades der Symptome Pruritus und Schlafstörungen [41]. Die Freiheit bzw. Verringerung von Krankheitssymptomen stellt einen therapierelevanten Nutzen dar. Die Verbesserung des Schweregrads der atopischen Dermatitis gemäß SCORAD ist daher patientenrelevant.

Im Detail werden folgende 3 Komponenten erfasst:

- Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche: Beurteilung durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter

- Intensität: Beurteilung der Aspekte Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit nicht betroffener Haut durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter, jeweils auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwer)
- Pruritus und Schlafstörung: Beurteilung durch den Patienten als Durchschnitt der letzten 3 Tage/Nächte, jeweils auf einer VAS von 0 bis 10

Der SCORAD kann Werte von 0 bis 103 annehmen, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der atopischen Dermatitis anzeigen [41]. Ein SCORAD ≥ 25 gilt als mittelschwere und ein SCORAD > 50 als schwere atopische Dermatitis [42].

Eine objektive Beurteilung der Haut hinsichtlich des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, und der SCORAD wird hierfür als validiertes Erhebungsinstrument genannt [6]. Zudem sind Verbesserungen der Symptome Pruritus und Schlafstörungen wichtige Therapieziele. Die Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß SCORAD ist patientenrelevant und wurde bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen [14, 27, 28].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde der SCORAD während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.

Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:

- mittlere Änderung des SCORAD von Baseline bis Woche 16

POEM (Patient Oriented Eczema Measure)

Der POEM ist ein Instrument zur patientenberichteten Einschätzung des Ausmaßes bzw. der Schwere seiner Symptome (Pruritus, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut und trockene Haut) innerhalb der letzten Woche. In 7 Fragen beurteilt der Patient jeweils auf einer Skala von 0 (kein Tag) bis 4 (jeden Tag), wie häufig das jeweilige Symptom auftrat. Aus den Antworten wird der Gesamtwert berechnet, der maximal einen Wert von 28 Punkten annehmen kann. Ein höherer Wert zeigt eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis an [43]. Die Einschätzung des Patienten zum Ausmaß bzw. zur Schwere seiner Erkrankung ist direkt patientenrelevant.

Eine patientenseitige Beurteilung der subjektiven Krankheitsschwere bei der Anwendung von Systemtherapien wird von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, und der POEM wird als validiertes Instrument genannt [6, 43]. Auswertungen des POEM sind patientenrelevant und wurden bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen [14, 27, 28].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde der POEM während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben. Sofern eine Antwort fehlte, wurde diese als 0 gezählt. Wenn ≥ 2 Antworten fehlten, wurde der Gesamtwert nicht in die Auswertung einbezogen. Im Falle, dass ≥ 2 Antwortoptionen ausgewählt wurden, wurde der höchste Wert für die Berechnung des Gesamtwerts herangezogen.

Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:

- mittlere Änderung des POEM von Baseline bis Woche 16

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Die HADS ist ein validiertes patientenberichtetes Instrument zum Nachweis von klinisch relevanten Angststörungen und Depressionen sowie zur Einschätzung ihres Schweregrades [44, 45]. Die HADS besteht aus 2 Subskalen (HADS-A und HADS-D) mit jeweils 7 Items, die sich auf Ängste bzw. Depressionen beziehen und jeweils auf einer 4-Punkte-Skala bewertet werden. Die beiden Subskalen können jeweils Werte von 0 bis 21 annehmen, wobei höhere Werte einer größeren Belastung entsprechen. Werte ≥ 8 zeigen das Vorliegen einer klinisch relevanten Angststörung bzw. Depression an [44, 46].

Die atopische Dermatitis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen und Depressionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung [47, 48]. Angststörungen und Depressionen sind patientenrelevant, und die Beurteilung dieser Aspekte anhand der HADS wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in einer dermatologischen Indikation anerkannt [49].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurde die HADS während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- mittlere Änderung der HADS-A von Baseline bis Woche 16
- mittlere Änderung der HADS-D von Baseline bis Woche 16

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI / cDLQI (Dermatology Life Quality Index/ Children's Dermatology Life Quality Index)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Erkrankung sowie einer Intervention direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt.

Der DLQI bzw. der cDLQI sind Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen.

kungen. Der cDLQI wurde speziell für Kinder und Jugendliche bis einschließlich 16 Jahre entwickelt und validiert, während bei der Entwicklung des DLQI überwiegend Erwachsene einbezogen wurden [50, 51]. Die Fragebögen umfassen 10 Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität abbilden sollen und sich auf folgende 6 Domänen beziehen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die Fragebögen unterscheiden sich durch altersgerechte Anpassungen der Formulierungen im cDLQI (z. B. Schule/Ferien statt Arbeit) und die Ersetzung der Frage zur Sexualität (DLQI) durch eine Frage zum Schlaf (cDLQI). Der Patient beantwortet jede Frage mit seiner Einschätzung von 0 (nie) bis 3 (sehr) für die letzte Woche. Der DLQI- bzw. cDLQI-Gesamtwert wird durch Summieren der einzelnen Antworten berechnet und kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei niedrige Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten [50, 51].

Um die DLQI-Werte besser interpretieren zu können, wurden mittels eines ankerbasierten Verfahrens Spannen des DLQI definiert und bestimmten Schweregraden der Beeinträchtigung der Lebensqualität zugeordnet [52]. Ein DLQI von 0 oder 1 gilt dabei als nicht beeinträchtigte Lebensqualität, während DLQI-Werte > 10 eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten. Für den cDLQI wurde die Kategorisierung eines Wertes von 0 bis 1 für eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität und > 12 für eine starke Beeinträchtigung vorgeschlagen [53].

Zusammenfassend stellt der DLQI bzw. cDLQI ein valides und etabliertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis dar [54, 55]. Eine patientenseitige Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Anwendung von Systemtherapien wird von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, und der DLQI bzw. der cDLQI werden als validierte Instrumente genannt [6]. Der DLQI wurde bereits in Nutzenbewertungsverfahren in der atopischen Dermatitis als valide erachtet, und die Auswertung des Anteils der Patienten mit einem DLQI 0/1 wurde für die Nutzenbewertung herangezogen [14, 27, 28].

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurden DLQI bzw. cDLQI während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 in Woche 16
- Anteil an Patienten mit cDLQI 0/1 in Woche 16
- mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 16
- mittlere Änderung des cDLQI von Baseline bis Woche 16

Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE)

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Gemäß der AM-NutzenV ergibt sich der Nutzen eines Arzneimittels unter anderem als der

patientenrelevante therapeutische Effekt hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist somit als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Dennoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind. Als grundsätzlich patientenrelevant sind schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UE anzusehen.

Als UE war in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Studienteilnehmer definiert, der eine Studienmedikation erhalten hat, unabhängig vom kausalen Zusammenhang. Ein UE kann somit jedes auftretende unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Ereignis sein, das zeitlich therapieassoziiert auftritt. Dies schließt auch eine Verschlimmerung bestehender Symptome, Erkrankungen oder Ereignisse, Arzneimittel-Wechselwirkungen und auch die deutliche Verschlechterung der atopischen Dermatitis ein (soweit nicht anderweitig spezifisch erfasst).

UE wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 beginnend ab dem schriftlichen Einverständnis zur Screening-Visite fortlaufend während der Visiten zu Baseline (Tag 1) sowie Woche 4, 8, 12 und 16 erfasst. Der Prüfarzt beurteilte, ob das UE schwerwiegend war (SUE) und nahm die Einteilung des Schweregrades (mild, moderat oder schwer) vor. UE wurden mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 25.0 nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert. Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) prüfte und überwachte die Sicherheit der Patienten über den gesamten Studienverlauf und gab Empfehlungen.

Als UE von speziellem Interesse (UESI) – d.h. UE, die eine sofortige Meldung und genaue Überwachung erforderten – wurden in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 folgende UE präspezifiziert:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - anaphylaktische Reaktionen
 - akute allergische Reaktionen, die eine Behandlung benötigen
 - schwere Reaktionen an der Injektionsstelle mit einer Dauer > 24 Stunden
- Asthma (neu diagnostiziert oder Verschlechterung); durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (*Independent Adjudication Committee*, IAC) überprüft
- Infektionen
 - jede schwere Infektion und jede Infektion, die eine Behandlung mit parenteralen Antibiotika oder oralen Antibiotika / Virostatika / Antimykotika für > 2 Wochen erforderten
 - jede bestätigte oder vermutete COVID-19-Infektion
- Ödeme (periphere Ödeme [Gliedmaßen, beidseitig], Gesichtsoedem)

- erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST), jeweils $> 3 \times \text{ULN}$ (*Upper Limit of Normal*), in Kombination mit erhöhtem Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt (jeweils Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis):

- Gesamtrate jeglicher UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE
- Spezifische UE
 - UESI
 - häufige (d.h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) UE nach SOC und PT
 - häufige (d.h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) SUE nach SOC und PT
 - Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT
 - Konjunktivitis-assoziierte UE (Verwendung folgender 6 PT: Konjunktivitis, Bindehautentzündung bakteriell, virale Konjunktivitis, Konjunktivitis adenoviral, Konjunktivitis allergisch und Atopische Keratokonjunktivitis)

4.2.5.2.3 Statistische Auswertungen

Im vorliegenden Dossier werden die im statistischen Analyseplan (SAP) der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 präspezifizierten Auswertungen dargestellt [56, 57]. Diese wurden gegebenenfalls durch weitere Auswertungen entsprechend den Anforderungen der Modulvorlage (z. B. Angabe der relativen Risiken [RR] und Odds Ratios [OR]) sowie Post-hoc-Auswertungen ergänzt. Für patientenberichtete Endpunkte wird neben der tabellarischen Darstellung der Ergebnisse jeweils auch der Zeitverlauf grafisch dargestellt, wenn nach Baseline mehr als 2 Erhebungszeitpunkte verfügbar waren.

Auswertungspopulationen

Die Auswertungen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beruhen auf der *Intention-to-Treat*-(ITT-)Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst.

Die Auswertungen zur Sicherheit beruhen auf der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Estimand

Folgende Strategien waren für den Umgang mit *Intercurrent Events* präspezifiziert:

Falls Patienten die Therapie vorzeitig abbrechen, wurde die *Treatment-Policy Strategy* angewendet, d. h. beobachtete Werte nach einem Therapieabbruch wurden in die Auswertungen einbezogen.

Sofern Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies sowohl für binäre als auch kontinuierliche Auswertungen mittels Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*, ANCOVA) ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Hierfür wurde die *Composite Strategy* angewendet, d. h. ab dem Zeitpunkt des Beginns einer Rescue-Therapie wurde jeweils der schlechteste mögliche Wert angenommen. Binäre Auswertungen erfolgten basierend auf diesem Wert.

Für kontinuierliche Endpunkte, die mittels *Mixed-effect Model for Repeated Measures* (MMRM) ausgewertet wurden, wurde die *Hypothetical Strategy* angewendet und erhobene Werte wurden ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als fehlend erachtet.

Binäre Endpunkte

Binäre Endpunkte wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet, wobei für die Randomisierungsstrata IGA (3 vs. 4) und PP-NRS (< 7 vs. ≥ 7) adjustiert wurde. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Der Behandlungseffekt von Nemolizumab gegenüber Placebo wird als RR, OR und Risikodifferenz (RD) jeweils mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert angegeben.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte waren Auswertungen sowohl mittels ANCOVA als auch MMRM im SAP präspezifiziert. Sofern für einen Endpunkt beide Auswertungsmethoden präspezifiziert waren, wird im vorliegenden Dossier die im Studienbericht als Hauptanalyse präsentierte Auswertung dargestellt. Für die einzelnen Auswertungszeitpunkte wird jeweils die mittlere Änderung gegenüber Baseline als *Least-Square Mean* (LSM) mit Standardfehler (*Standard Error*, SE) angegeben. Der Behandlungseffekt von Nemolizumab gegenüber Placebo wird als *Least-Square Mean Difference* (LSMD) inklusive 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Für die Auswertung mittels ANCOVA wurden fehlende Werte mit multipler Imputation (MI) unter *Missing-at-Random*-(MAR-)Annahme ersetzt. Dafür wurde der Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. In die ANCOVA gingen jeweils der Behandlungsarm und die Stratifizierungsvariablen (IGA [3 vs. 4] und PP-NRS [< 7 vs. ≥ 7]) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate ein.

Bei der Auswertung mittels MMRM wurden der Behandlungsarm, die Stratifizierungsvariablen (IGA [3 vs. 4] und PP-NRS [< 7 vs. ≥ 7]) und die Visite als Faktoren sowie der Baseline-Wert und die Interaktionsterme Baseline-Wert*Visite und Behandlungsarm*Visite als Kovariate berücksichtigt. Die Freiheitsgrade des Nenners wurden mittels Kenward-Roger-Approximation geschätzt. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Ergebnisse aus einer Meta-Analyse von ARCADIA 1 und 2 würden aufgrund der sehr konsistenten Ergebnisse der Einzelstudien keine weiteren Informationen liefern und bieten somit keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die Beurteilung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab.

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.

Die in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Effekte [2, 3]. Folglich werden im vorliegenden Modul lediglich die Hauptanalysen dargestellt.

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-Regressionsen 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.

Im vorliegenden Modul werden Analysen zu den folgenden, in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 präspezifizierten Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Altersgruppe (12 – 17 / 18 – 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik)
- Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere)
- Baseline-IGA (3 / 4)
- Baseline-PP-NRS (< 7 / ≥ 7)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit systemischer Therapie (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit biologischer Therapie (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Ciclosporin (ja / nein)

- Land
 - ARCADIA 1: Australien, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik und USA
 - ARCADIA 2: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Singapur, Ungarn, USA

Die Subgruppenanalysen wurden für die beiden co-primären Endpunkte sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte präspezifiziert und durchgeführt. Auf die Durchführung weiterer Post-hoc-Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da diese keinen weiteren Erkenntnisgewinn für den medizinischen Nutzen von Nemolizumab liefern.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

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

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie ¹	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RD.06.SPR.118161 (ARCADIA 1) NCT03985943	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen Induktionsphase + 32 Wochen Erhaltungsphase nach Re-Randomisierung	Nemolizumab 30 mg Q4W + TCS/TCI Placebo + TCS/TCI
RD.06.SPR.118169 (ARCADIA 2) NCT03989349	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen Induktionsphase + 32 Wochen Erhaltungsphase nach Re-Randomisierung	Nemolizumab 30 mg Q4W + TCS/TCI Placebo + TCS/TCI
RD.06.SPR.201591 (ARCADIA CYCLO) NCT05056779	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen + 8 Wochen Follow-Up	Nemolizumab 30 mg Q4W + TCS/TCI Placebo + TCS/TCI
RD.03.SPR.114322 NCT03100344	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 8 Wochen Follow-Up	Nemolizumab 10 mg Q4W + TCS Nemolizumab 30 mg Q4W + TCS Nemolizumab 90 mg + TCS Placebo + TCS
RD.06.SPR.118380 NCT04365387	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen + 8 Wochen Follow-Up	Nemolizumab 30 mg Q4W Placebo
CIM003JG NCT01986933	ja	nein ²	abgeschlossen	16 Wochen	Nemolizumab 60 mg Q4W + TCS/TCI Placebo + TCS/TCI

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

Studie ¹	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CIM001JP	ja	nein ²	abgeschlossen	8 Wochen Follow-Up	Single-Dosis: Nemolizumab 0,3 mg/kg Nemolizumab 1,0 mg/kg Nemolizumab 3,0 mg/kg Placebo
<p>(1) Neben den aufgeführten RCT wurde bei der EMA die RCT M525101-01 eingereicht. Es handelt sich dabei um eine Studie des Herstellers Maruho Co., Ltd, der Nemolizumab für den japanischen Markt entwickelt. Es wurden japanische Patienten mit atopischer Dermatitis mit einer von der Fachinformation abweichenden Nemolizumab-Dosierung behandelt. Somit handelt es sich nicht um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers und die Studie diente nicht der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die Zulassung von Nemolizumab in Europa; sie wurde lediglich aus Transparenzgründen eingereicht.</p> <p>(2) Sponsor der Studie war Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Nemolizumab wurde ursprünglich von Chugai für die Behandlung der atopischen Dermatitis bis zur Phase II entwickelt und dann an Galderma zur vollständigen klinischen Entwicklung und weltweiten Vermarktung (außer in Japan und Taiwan) lizenziert.</p> <p>EMA: <i>European Medicines Agency</i>; Q4W: alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>					

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

Die Informationen in Tabelle 4-5 geben die Information mit Stand vom 02.01.2025 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RD.06.SPR.118161 (ARCADIA 1)	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
RD.06.SPR.118169 (ARCADIA 2)	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
RD.06.SPR.201591 (ARCADIA CYCLO)	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
RD.03.SPR.114322	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
RD.06.SPR.118380	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A4: Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet A6: Studiendauer < 24 Wochen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CIM003JG	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
CIM001JP	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
A: Ausschlusskriterium; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)	

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.

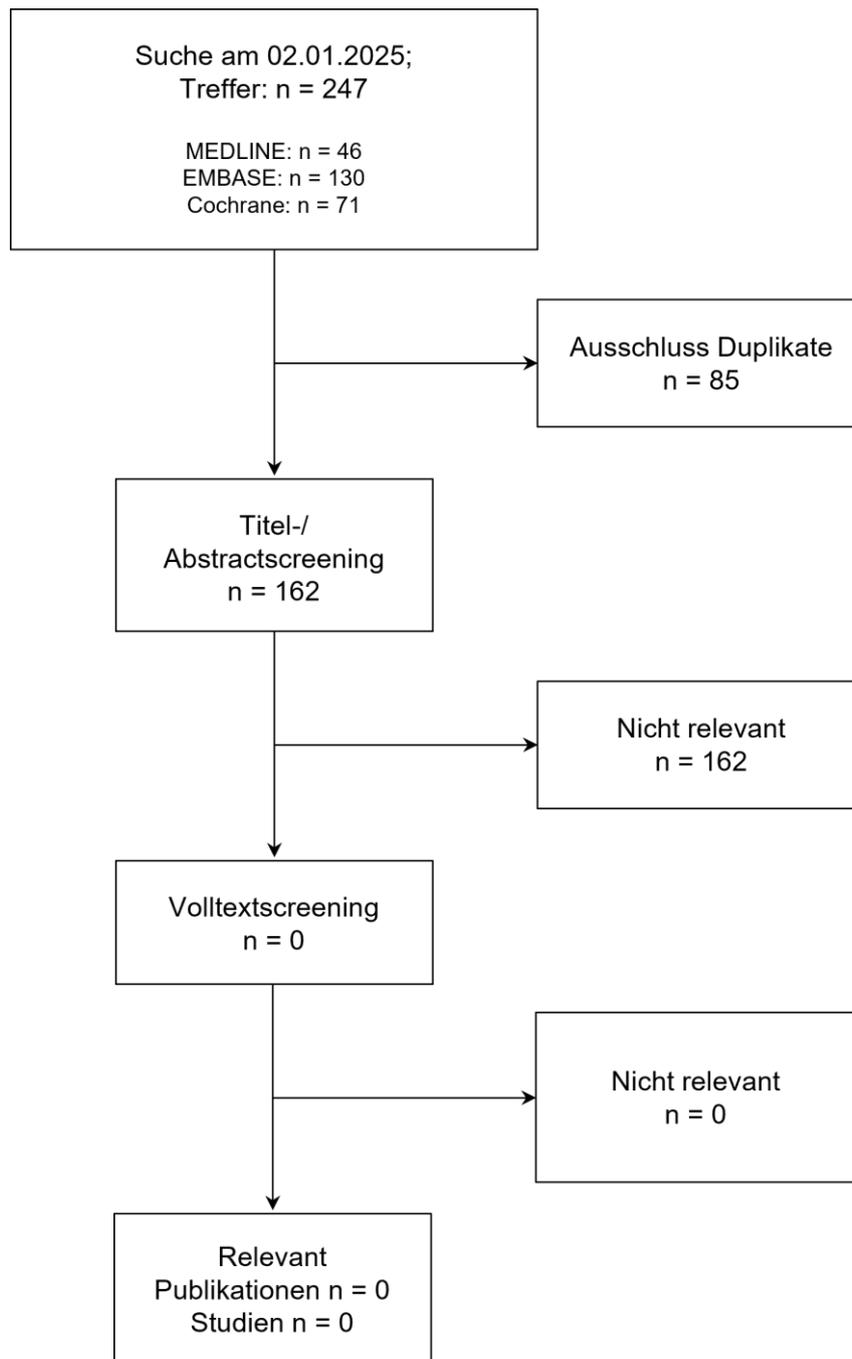


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 02.01.2025. Die Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergab insgesamt 247 Treffer. Alle Treffer wurden nach Ausschluss von Duplikaten anhand von Titel und Abstract gescreent. Es wurde kein relevanter Treffer identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 geben die Informationen mit Stand vom 02.01.2025 wieder. Die Suche in Studienregistern ergab insgesamt 32 Treffer. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D).

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

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

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

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

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

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

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

Die Informationen in Tabelle 4-8 geben die Informationen mit Stand vom 02.01.2025 wieder. Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien zum Nachweis des Zusatznutzens - zweckmäßige Vergleichstherapie						
-						
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens – placebokontrolliert¹						
ARCADIA 1	ja	ja	nein	ja [2]	ja [58, 59]	ja [60]
ARCADIA 2	ja	ja	nein	ja [3]	ja [61, 62]	ja [60]
<p>(1) Die zulassungsbegründenden Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 werden im vorliegenden Modul als bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab dargestellt, um eine Einordnung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab zu ermöglichen.</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARCADIA 1	RCT, doppelblind, parallel	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und unzureichendem Ansprechen auf TCS ± TCI	Nemolizumab: N = 620 Placebo: N = 321	Gesamtdauer der Studie ca. 60 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Screening (ca. 2 – 4 Wochen vor dem geplanten Tag 1, inklusive Run-in für mindestens 14 Tage • Induktionsphase: Baseline (Tag 1) – Woche 16 vor der Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up für Non-Responder zu Woche 16, die die Teilnahme in der LTE-Studie ablehnten oder dafür nicht geeignet waren: 8 Wochen • Erhaltungsphase: Woche 16 – 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up: bis Woche 56 	Australien, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik und USA 08/2019 – 08/2022	<u>Co-primäre Endpunkte</u> - Behandlungserfolg gemäß IGA in Woche 16 - EASI-75 in Woche 16 <u>Sekundäre und weitere Endpunkte</u> u. a. Pruritus (PP-NRS), Schlafstörungen (SD-NRS), Schmerzen, Schwere der atopischen Dermatitis (EASI, SCORAD, POEM), Ängste/Depressionen (HADS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI/cDLQI), UE
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1	Siehe ARCADIA 1	Nemolizumab: N = 522 Placebo: N = 265	Siehe ARCADIA 1	Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Singapur, Ungarn, USA 08/2019 – 09/2022	Siehe ARCADIA 1
<p>(c)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator's Global Assessment; LTE: Long-Term Extension; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD-NRS: Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (Topical Corticosteroids); UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie ¹	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ARCADIA 1	Nemolizumab, subkutane Injektion, Anfangsdosis 60 mg zu Baseline, danach 30 mg, Q4W	Placebo, subkutane Injektion, Q4W	<p>Hintergrundtherapie der atopischen Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emollienzen mindestens 1 × täglich (Fortsetzung der bisherigen Therapie oder Auswahl durch den Prüfarzt) • standardisierte topische Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die zum Screening mindestens 14 Tage vor Baseline eingeführt wurde (Run-in): mittelstark wirksame TCS für den Körper, schwach wirksame TCS oder TCI für sensible Hautareale (Gesicht, Hals, intertriginöse Areale) oder dort, wo mittelstark wirksame TCS nicht vertragen werden; pro betroffene Stelle durfte nur ein Arzneimittel angewendet werden • Anpassung der Hintergrundtherapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der Krankheitsaktivität und Verträglichkeit: Reduzierung, wenn sich die Anzeichen und Symptome verbessern; Absetzen, wenn die Läsionen verschwunden sind; Wiederaufnahme, wenn die Anzeichen und Symptome wieder auftreten <p>Rescue-Therapie</p> <p>Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie – außer während des Run-in – verschrieben werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der atopischen Dermatitis) notwendig war. Die Rescue-Therapien sind Therapie-Optionen, die die atopische Dermatitis direkt behandeln und schließen topische und systemische Therapien ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Therapien waren möglich: <ul style="list-style-type: none"> ○ stärker wirksame TCS (entsprechend Klasse I-II nach US-Klassifikation) ○ orale Kortikosteroide ○ Biologika (inkl. Biosimilars) ○ systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren ○ Phototherapie • Die Rescue-Therapie sollte möglichst nicht während der ersten 2 Wochen nach Baseline eingesetzt werden, um eine minimale Exposition ausschließlich mit der Studienmedikation und der Hintergrundtherapie zu ermöglichen. • Wenn möglich, sollte der Prüfarzt zunächst topische Arzneimittel als Rescue-Therapie einsetzen. • Beim Einsatz von topischen Therapien oder Phototherapie als Rescue-Therapie sollte die Studienbehandlung fortgesetzt werden, sofern kein Sicherheitsrisiko bestand.

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

Studie ¹	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> Beim Einsatz von systemischen Rescue-Therapien musste die Studienmedikation dauerhaft beendet werden.
ARCADIA 2 Siehe ARCADIA 1			
(1) Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien; darüber hinaus wurde die Behandlung für einige Patienten nach einer Re-Randomisierung in der Erhaltungsphase fortgeführt (siehe Anhang 4-E). Q4W: alle 4 Wochen; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); US: <i>United States</i>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
Alter [Jahre]				
Mittelwert (SD)	33,5 (15,92)	33,3 (15,61)	34,9 (17,66)	35,2 (16,98)
Median	29,0	29,0	30,0	32,0
Min; Max	12; 82	12; 81	12; 84	12; 85
Altersgruppe [n (%)]				
12 – 17 Jahre	85 (13,7)	49 (15,3)	91 (17,4)	41 (15,5)
18 – 65 Jahre	505 (81,5)	263 (81,9)	394 (75,5)	209 (78,9)
> 65 Jahre	30 (4,8)	9 (2,8)	37 (7,1)	15 (5,7)
Nicht angegeben	0	0	0	0
Geschlecht [n (%)]				
Männlich	323 (52,1)	177 (55,1)	252 (48,3)	129 (48,7)
Weiblich	297 (47,9)	144 (44,9)	270 (51,7)	136 (51,3)
Region [n (%)]				
Asien-Pazifik	98 (15,8)	52 (16,2)	10 (1,9)	4 (1,5)
Europa	316 (51,0)	164 (51,1)	381 (73,0)	197 (74,3)
Nordamerika	206 (33,2)	105 (32,7)	131 (25,1)	64 (24,2)
Abstammung [n (%)]				
Weiß	451 (72,7)	244 (76,0)	458 (87,7)	227 (85,7)
Schwarz bzw, afroamerikanisch	36 (5,8)	18 (5,6)	25 (4,8)	20 (7,5)
Asiatisch	117 (18,9)	51 (15,9)	35 (6,7)	18 (6,8)
Weitere	16 (2,6)	8 (2,5)	4 (0,8)	0
Größe zu Baseline [cm]				
Mittelwert (SD)	169,52 (10,07)	169,97 (10,47)	169,44 (10,00)	169,10 (9,29)

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

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
Median	170,00	170,00	169,00	169,70
Min; Max	129,54; 194,00	124,46; 197,00	141,00; 201,00	140,00; 195,00
Gewicht zu Baseline [kg]				
Mittelwert (SD)	75,08 (18,62)	76,93 (18,89)	74,64 (17,46)	73,44 (19,61)
Median	73,56	75,00	72,54	70,76
Min; Max	31,50; 143,10	32,60; 134,26	30,80; 141,50	32,00; 170,55
BMI [kg/m²]				
Mittelwert (SD)	26,01 (5,73)	26,53 (5,76)	25,90 (5,23)	25,60 (6,34)
Median	25,07	25,49	24,86	24,54
Min; Max	14,78; 51,48	14,96; 46,60	15,01; 48,87	14,94; 65,11
Raucher-Status [n (%)]				
Nie	453 (73,1)	247 (76,9)	390 (74,7)	207 (78,1)
Früher	83 (13,4)	30 (9,3)	55 (10,5)	23 (8,7)
Aktuell	84 (13,5)	44 (13,7)	77 (14,8)	35 (13,2)
Nicht angegeben	0	0	0	0
Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); USA: <i>United States of America</i>				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
IGA [n (%)]				
Erscheinungsfrei (0)	0	0	0	0
Fast erscheinungsfrei (1)	0	0	0	0
Leicht (2)	0	0	0	0
Mittelschwer (3)	438 (70,6)	236 (73,5)	352 (67,4)	185 (69,8)
Schwer (4)	182 (29,4)	85 (26,5)	170 (32,6)	80 (30,2)
Nicht angegeben	0	0	0	0
EASI				
Mittelwert (SD)	27,77 (10,643)	27,06 (9,374)	27,43 (10,807)	27,58 (10,879)
Median	24,40	24,80	24,25	24,40
Min; Max	16,0; 70,8	16,0; 61,7	13,4; 72,0	16,0; 66,0

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

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
PP-NRS¹	n = 618	n = 320	n = 521	n = 264
Mittelwert (SD)	7,170 (1,3991)	7,150 (1,4409)	7,038 (1,5271)	7,164 (1,5100)
Median	7,286	7,286	7,000	7,183
Min; Max	1,71; 10,00	4,00; 10,00	3,43; 10,00	3,71; 10,00
< 7 [n (%)]	246 (39,7)	127 (39,6)	241 (46,2)	113 (42,6)
≥ 7 [n (%)]	372 (60,0)	193 (60,1)	280 (53,6)	151 (57,0)
Nicht angegeben [n (%)]	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,4)
SD-NRS¹	n = 610	n = 320	n = 517	n = 263
Mittelwert (SD)	5,938 (2,1399)	5,742 (2,2615)	5,754 (2,3033)	5,723 (2,3573)
Median	6,250	6,000	6,143	6,000
Min; Max	0,00; 10,00	0,00; 9,86	0,00; 10,00	0,00; 10,00
Von atopischer Dermatitis betroffener Anteil BSA [%]				
Mittelwert (SD)	44,85 (19,892)	43,81 (18,652)	44,61 (19,420)	44,95 (19,278)
Median	41,75	41,00	41,25	43,00
Min; Max	11,0; 99,0	11,5; 99,0	10,0; 98,0	11,0; 97,0
SCORAD	n = 619	n = 321	n = 522	n = 265
Mittelwert (SD)	64,09 (11,646)	63,32 (11,279)	64,87 (11,977)	64,93 (13,317)
Median	62,60	62,80	64,35	63,00
Min; Max	32,2; 96,0	32,2; 98,6	37,9; 99,2	28,6; 96,1
Schmerz-Häufigkeit [n (%)]				
Nie	28 (4,5)	14 (4,4)	23 (4,4)	14 (5,3)
Weniger als einmal pro Woche	50 (8,1)	22 (6,9)	46 (8,8)	28 (10,6)
1 – 2 Tage pro Woche	84 (13,5)	51 (15,9)	79 (15,1)	42 (15,8)
3 – 4 Tage pro Woche	140 (22,6)	75 (23,4)	133 (25,5)	54 (20,4)
5 – 6 Tage pro Woche	116 (18,7)	46 (14,3)	69 (13,2)	47 (17,7)
Jeden Tag	193 (31,1)	108 (33,6)	165 (31,6)	74 (27,9)
Nicht angegeben	9 (1,5)	5 (1,6)	7 (1,3)	6 (2,3)
Schmerz-Intensität	n = 611	n = 316	n = 515	n = 259
Mittelwert (SD)	6,2 (2,50)	6,2 (2,41)	5,9 (2,66)	6,0 (2,62)
Median	7,0	7,0	7,0	7,0
Min; Max	0; 10	0; 10	0; 10	0; 10
DLQI	n = 540	n = 279	n = 440	n = 228
Mittelwert (SD)	15,4 (6,60)	15,5 (6,75)	14,5 (6,85)	14,2 (6,98)
Median	15,0	15,0	14,0	14,0
Min; Max	1; 30	1; 30	1 30	1; 30
cDLQI	n = 71	n = 37	n = 75	n = 30
Mittelwert (SD)	12,7 (6,70)	12,5 (5,83)	12,2 (5,98)	12,4 (5,40)

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
Median	12,0	13,0	11,0	14,0
Min; Max	1; 30	2; 23	1; 26	2; 21
POEM	n = 612	n = 316	n = 515	n = 259
Mittelwert (SD)	20,3 (5,52)	19,9 (5,81)	19,9 (5,20)	19,8 (5,59)
Median	21,0	21,0	20,0	20,0
Min; Max	4; 28	1; 28	1; 28	5; 28
HADS-A	n = 611	n = 316	n = 514	n = 256
Mittelwert (SD)	6,7 (4,21)	7,2 (4,69)	6,8 (4,19)	6,6 (4,63)
Median	6,0	7,0	7,0	6,0
Min; Max	0; 19	0; 20	0; 21	0; 21
HADS-D	n = 611	n = 316	n = 514	n = 256
Mittelwert (SD)	5,2 (3,91)	5,3 (4,19)	5,1 (4,00)	4,7 (3,72)
Median	4,0	5,0	4,0	4,0
Min; Max	0; 19	0; 19	0; 21	0; 15
(1) Der Wert wurde als Mittelwert der täglichen Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig.				
Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien.				
BSA: Body Surface Area; cDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SD-NRS: Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (Topical Corticosteroids)				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen mit ophtalmologischem oder atopischem Hintergrund, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	620 (100)	321 (100)	522 (100)	265 (100)
Dermatitis atopisch	620 (100)	321 (100)	522 (100)	265 (100)
Erkrankungen des Immunsystems	304 (49,0)	145 (45,2)	209 (40,0)	114 (43,0)
Jahreszeitbedingte Allergie	143 (23,1)	69 (21,5)	107 (20,5)	57 (21,5)
Nahrungsmittelallergie	104 (16,8)	59 (18,4)	67 (12,8)	45 (17,0)

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

ITT-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522	Placebo + TCS/TCI N = 265
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tierallergie	65 (10,5)	20 (6,2)	45 (8,6)	20 (7,5)
Milbenallergie	63 (10,2)	24 (7,5)	41 (7,9)	16 (6,0)
Multiple Allergien	53 (8,5)	21 (6,5)	53 (10,2)	28 (10,6)
Arzneimittelüber- empfindlichkeit	36 (5,8)	25 (7,8)	- ¹	
Überempfindlichkeit	36 (5,8)	13 (4,0)	- ¹	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	290 (46,8)	141 (43,9)	222 (42,5)	121 (45,7)
Asthma	208 (33,5)	98 (30,5)	159 (30,5)	85 (32,1)
Allergische Rhinitis	112 (18,1)	56 (17,4)	88 (16,9)	57 (21,5)
Augenerkrankungen	95 (15,3)	57 (17,8)	103 (19,7)	51 (19,2)
Konjunktivitis allergisch	54 (8,7)	30 (9,3)	74 (14,2)	38 (14,3)
(1) Auftreten bei weniger als 5 % der Patienten Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Dauer der Studienbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 616	Placebo + TCS/TCI N = 321	Nemolizumab + TCS/TCI N = 519	Placebo + TCS/TCI N = 263
Behandlungsdauer in Tagen ¹	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mittelwert (SD)	79,9 (18,99)	80,3 (17,51)	80,3 (18,27)	81,0 (17,85)
Median	85,0	85,0	85,0	85,0
Min; Max	1; 118	1; 102	1; 114	1; 104
(1) Die Berechnung der Behandlungsdauer erfolgte folgendermaßen: (Datum der letzten Behandlung – Datum der ersten Behandlung) + 1. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Induktionsphase der dargestellten Studien. Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)				

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

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

Bei den Studien ARCADIA 1 (RD.06.SPR.118161) und ARCADIA 2 (RD.06.SPR.118169) handelt es sich um die zulassungsbegründenden Phase-III-Studien für Nemolizumab für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet. Die beiden Studien sind hinsichtlich ihres Studiendesigns identisch und werden im Folgenden gemeinsam beschrieben. Detaillierte Angaben zum Design und der Methodik der Studien finden sich im Anhang 4-E in Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82.

Studiendesign

Die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien im Parallelgruppendesign.

Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Nemolizumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben.

Die Studien starteten jeweils mit einem Screening inklusive einer Run-in-Phase für mindestens 14 Tage. Die Patienten wurden dann für die 16-wöchige Induktionsphase im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) und Pruritus-Schwere (PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) zu Baseline auf die beiden Behandlungsarme Nemolizumab Q4W vs. Placebo Q4W randomisiert. Nach der Induktionsphase erfolgte eine Re-Randomisierung der Nemolizumab-Responder 1:1:1 für die Erhaltungsphase in die Behandlungsarme Nemolizumab Q4W vs. Nemolizumab Q8W vs. Placebo Q4W. Als Responder wurden Patienten definiert, die zu Woche 16 einen IGA von 0 oder 1 oder EASI-75 erreicht hatten. Placebo-Responder wurden weiter mit Placebo Q4W behandelt. Die Behandlung in der Erhaltungsphase erfolgte bis Woche 48.

Non-Responder zu Woche 16 konnten in die LTE-Studie RD.06.SPR.118163 aufgenommen werden. Non-Responder zu Woche 16, die die Teilnahme in der LTE-Studie ablehnten oder dafür nicht geeignet waren, sollten ein Follow-up für 8 Wochen (d. h. 12 Wochen nach der letzten Dosis Nemolizumab) absolvieren. Alle Patienten, die die Erhaltungsphase

abgeschlossen hatten, konnten in die LTE-Studie eingeschlossen werden. Für die Patienten, die nicht an der LTE-Studie teilnahmen, war ein Follow-up bis Woche 56 vorgesehen.

Intervention und Kontrolle

Hintergrundtherapie der atopischen Dermatitis

Emollienzen

Patienten sollten mindestens 1 × täglich Emollienzen anwenden (Fortsetzung ihrer bisherigen Therapie oder Auswahl des Prüfarztes).

Standardisierte topische Therapie

In der Run-in-Phase wurde eine standardisierte topische Therapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend gängiger klinischer Praxis eingeführt, die über die gesamte Studie erhalten oder angepasst werden konnte. Dabei wurden – entsprechend der amerikanischen Klassifikation – mittelstark wirksame TCS für den Körper eingesetzt und schwach wirksame TCS oder TCI für sensible Hautareale (Gesicht, Hals, intertriginöse Areale) oder dort, wo mittelstark wirksame TCS nicht vertragen wurden. Pro betroffene Stelle durfte nur ein Arzneimittel angewendet werden.

Die Hintergrundtherapie sollte während der Studie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der Krankheitsaktivität sowie der Verträglichkeit angepasst werden, einschließlich des Reduzierens und Absetzens bei Verbesserung und Wiederaufnahme bei Verschlechterung.

Nemolizumab/Placebo

In der Induktionsphase erhielten die Patienten im Interventionsarm eine Anfangsdosis von 60 mg Nemolizumab subkutan und danach 30 mg Q4W. Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo Q4W als subkutane Injektion.

In der Erhaltungsphase wurden die Patienten mit 30 mg Nemolizumab Q4W oder Q8W (inklusive Placebo-Gaben zu Q4W zur Aufrechterhaltung der Verblindung) bzw. mit Placebo Q4W behandelt.

Rescue-Therapie

Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie – ausgenommen während der Run-in-Phase – verschrieben werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der atopischen Dermatitis) notwendig war. Folgende Therapien waren möglich: stärker wirksame TCS (entsprechend Klasse I-II nach US-Klassifikation), orale Kortikosteroide, Biologika, systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren und Phototherapie.

Patientenpopulation

Demographie und Krankheitscharakteristika

In beiden Studien wurden Patienten ab 12 Jahren mit chronischer mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (EASI \geq 16, IGA \geq 3, BSA \geq 10 % und PP-NRS \geq 4,0 zur Screening-

und zur Baseline-Visite) eingeschlossen. Entsprechend den Einschlusskriterien sollte für die Patienten innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite ein unzureichendes Ansprechen auf TCS ± TCI dokumentiert sein; alternativ sollten sie bereits eine systemische Therapie oder Phototherapie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Screening-Visite erhalten haben. Die eingeschlossenen Patienten kamen somit für eine systemische Therapie in Betracht.

Die Patienten in den beiden Studien waren hinsichtlich ihrer demografischen Charakteristika, Krankheitscharakteristika und ihrer medizinischen Vorgeschichte bzw. Begleiterkrankungen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Auch innerhalb der Studien waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Die Patienten waren im Mittel ca. 33,5 Jahre (ARCADIA 1) bzw. 35 Jahre (ARCADIA 2) alt. Der Anteil der Jugendlichen lag in den Behandlungsarmen zwischen 13,7 % und 17,4 %. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten war männlich. Über 70 % (ARCADIA 1) bzw. 85 % (ARCADIA 2) der Patienten waren weißer Abstammung. Die Studien wurden überwiegend in Europa (über 50 % für ARCADIA 1 bzw. 70 % für ARCADIA 2) durchgeführt. Ein relevanter Anteil der Patienten wurde in deutschen Studienzentren behandelt (knapp 10 % in ARCADIA 1 bzw. über 10 % in ARCADIA 2; siehe Modul 3 A). Des Weiteren waren die Patienten zwischen den Behandlungsarmen und zwischen den Studien hinsichtlich Größe, Gewicht, BMI und Raucherstatus vergleichbar.

Zu Studienbeginn litten alle Patienten in beiden Studien unter einer mittelschweren oder schweren atopischen Dermatitis, wie durch vergleichbare Ergebnisse in den Erhebungsinstrumenten (IGA, EASI, PP-NRS, SD-NRS, BSA, SCORAD, Schmerz-NRS, POEM, HADS, DLQI, cDLQI) ersichtlich wird (siehe Tabelle 4-13).

Medizinische Vorgeschichte und spezifische Begleiterkrankungen

Erwartungsgemäß litt ein großer Teil der Patienten unter Erkrankungen des Immunsystems (40 – 49 %, insbesondere Allergien) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (über 40 %, insbesondere Asthma und allergische Rhinitis). Zudem waren Augenerkrankungen (ca. 15 – 20 %, insbesondere allergische Konjunktivitis) häufig als spezifische Vor- und Begleiterkrankungen dokumentiert (siehe Tabelle 4-14).

Vorthapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Als spezifische Vorthapie hatte ein Großteil der Patienten der Studien ARCADIA 1 (ca. 75 %) und ARCADIA 2 (ca. 85 %) TCS erhalten und etwa 40 % der Patienten TCI. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde bereits vor Einschluss in die Studien mit einer systemischen Therapie und über 10 % der Patienten mit einer Phototherapie behandelt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mittlere Behandlungsdauer, d.h. der Abstand zwischen erster und letzter Gabe der Studienmedikation, in der Induktionsphase betrug in beiden Studien ca. 80 Tage in beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-15). Die Beobachtungsdauer der Induktionsphase betrug 16 Wochen.

Endpunkte

Co-primäre Endpunkte waren das Erreichen eines Behandlungserfolgs gemäß IGA (definiert als IGA 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert) sowie das Erreichen von EASI-75 zu Woche 16. Sekundäre und weitere Endpunkte bezogen sich auf die Verbesserung der Symptome, der Lebensqualität und der Zufriedenheit der Patienten (Auswertungen u. a. zu PP-NRS, SD-NRS, Schmerz-NRS, EASI, IGA, SCORAD, POEM, HADS, DLQI und cDLQI) sowie auf die Sicherheit (für die detaillierte Aufstellung der Endpunkte siehe Item 6a des CONSORT in Tabelle 4-81 bzw. Tabelle 4-82).

Aufgrund der Re-Randomisierung auf Grundlage des Ansprechens zu Woche 16 und des Ausscheidens der Non-Responder aus den Studien, erlauben nur die Ergebnisse der Induktionsphase einen direkten Vergleich zwischen Nemolizumab und der Kontrolle. Entsprechend fokussiert sich das vorliegende Modul auf die Auswertungen der Induktionsphase.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurden überwiegend in Europa durchgeführt. Etwa 10 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. Über 70 % bzw. 80 % der Studienteilnehmer waren weißer Abstammung.

Die in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 angewendete Dosierung von Nemolizumab entspricht der europäischen Zulassung und damit auch der in Deutschland anzuwendenden Dosierung; ebenso wie die Kombination mit TCS/TCI [1]. Die in den Studien behandelten Patienten kamen entsprechend den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-81 bzw. Tabelle 4-82, jeweils Item 4a) und den Krankheitscharakteristika (siehe Tabelle 4-13) für eine systemische Therapie in Betracht [6, 63, 64].

Es gibt somit keine Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-16: 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			
ARCADIA 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme wurde mittels eines IRT-Systems (IRT: *Interactive Response Technology*) realisiert. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für beide 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität							Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicher- heit	
	Pruritus (PP-NRS)	Schlafstörungen (SD-NRS)	Schmerz (Schmerz-NRS)	EASI	IGA	SCORAD	POEM	HADS	DLQI bzw. cDLQI	Unerwünschte Ereignisse ¹
ARCADIA 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ARCADIA 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

(1) Dargestellt als jegliche UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE, häufige UE nach SOC und PT, sowie UESI
 cDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NRS: *numerische Rating-Skala*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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 Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität**4.3.1.3.1.1.1 Pruritus (PP-NRS)**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Pruritus (PP-NRS)

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der Endpunkt Pruritus wurde durch die PP-NRS erhoben, auf der die Patienten die Stärke ihres schlimmsten Pruritus innerhalb der letzten 24 Stunden angeben konnten. Die Skala reicht von 0 (kein Pruritus) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Pruritus).</p> <p>Die PP-NRS wurde beginnend nach der Screening-Visite bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 16) einmal täglich am Abend durch die Patienten erfasst. Der PP-NRS-Wert zu Baseline wurde als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig. Die Berechnung der wöchentlichen Werte von Woche 1 bis Woche 16 folgte dem gleichen Vorgehen. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche ○ Verbesserung zu Woche 1, 2, 4 und 16 (wöchentlicher Durchschnitt) • Anteil an Patienten mit einem PP- NRS-Wert < 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche ○ wöchentlicher Durchschnitt zu Woche 1, 2, 4 und 16 • mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16 (wöchentlicher Durchschnitt)
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus (PP-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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pruritus ist somit als niedrig einzustufen.

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.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Pruritus (Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tag	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline, tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	2/620 (0,3)	3/321 (0,9)	0,35 [0,06; 2,07]; 0,2455 0,35 [0,06; 2,09]; 0,2469 -0,62 [-1,75; 0,52]; 0,2140	11/522 (2,1)	0	NA NA 2,16 [0,91; 3,41]; 0,0153
2	35/620 (5,6)	5/321 (1,6)	3,60 [1,42; 9,09]; 0,0068 3,77 [1,46; 9,72]; 0,0061 4,07 [1,80; 6,34]; 0,0034	48/522 (9,2)	7/265 (2,6)	3,50 [1,60; 7,62]; 0,0016 3,77 [1,68; 8,45]; 0,0013 6,50 [3,37; 9,63]; 0,0007
3	57/620 (9,2)	10/321 (3,1)	2,95 [1,53; 5,68]; 0,0013 3,19 [1,61; 6,36]; 0,0009 6,12 [3,18; 9,07]; 0,0005	65/522 (12,5)	7/265 (2,6)	4,76 [2,22; 10,23]; < 0,0001 5,35 [2,41; 11,85]; < 0,0001 9,87 [6,45; 13,29]; < 0,0001
4	62/620 (10,0)	12/321 (3,7)	2,68 [1,46; 4,89]; 0,0014 2,87 [1,52; 5,41]; 0,0011 6,23 [3,09; 9,37]; 0,0008	76/522 (14,6)	8/265 (3,0)	4,85 [2,38; 9,89]; < 0,0001 5,60 [2,66; 11,81]; < 0,0001 11,66 [8,02; 15,31]; < 0,0001
5	69/620 (11,1)	18/321 (5,6)	1,99 [1,20; 3,27]; 0,0071 2,12 [1,24; 3,63]; 0,0063 5,52 [1,99; 9,05]; 0,0055	81/522 (15,5)	12/265 (4,5)	3,43 [1,90; 6,17]; < 0,0001 3,92 [2,09; 7,33]; < 0,0001 10,96 [6,98; 14,95]; < 0,0001
6	84/620 (13,5)	20/321 (6,2)	2,16 [1,35; 3,45]; 0,0013 2,36 [1,42; 3,92]; 0,0009 7,28 [3,51; 11,06]; 0,0007	78/522 (14,9)	13/265 (4,9)	3,04 [1,72; 5,36]; 0,0001 3,42 [1,86; 6,29]; < 0,0001 10,02 [6,01; 14,03]; < 0,0001

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

Tag	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline, tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
7	118/620 (19,0)	15/321 (4,7)	4,04 [2,40; 6,80]; < 0,0001 4,78 [2,74; 8,34]; < 0,0001 14,26 [10,40; 18,11]; < 0,0001	108/522 (20,7)	16/265 (6,0)	3,43 [2,07; 5,67]; < 0,0001 4,09 [2,36; 7,08]; < 0,0001 14,68 [10,18; 19,19]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p> <p>IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>						

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Pruritus (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der PP-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	29/620 (4,7)	4/321 (1,2)	3,77 [1,34; 10,60]; 0,0120 3,94 [1,37; 11,33]; 0,0110 3,44 [1,38; 5,50]; 0,0064	35/522 (6,7)	1/265 (0,4)	18,20 [2,51; 131,99]; 0,0041 19,71 [2,68; 144,87]; 0,0034 6,44 [4,15; 8,73]; < 0,0001
2	110/620 (17,7)	10/321 (3,1)	5,70 [3,03; 10,72]; < 0,0001 6,79 [3,50; 13,19]; < 0,0001 14,61 [11,06; 18,17]; < 0,0001	88/522 (16,9)	5/265 (1,9)	8,98 [3,70; 21,84]; < 0,0001 10,76 [4,31; 26,87]; < 0,0001 15,07 [11,47; 18,67]; < 0,0001
4	170/620 (27,4)	21/321 (6,5)	4,20 [2,72; 6,47]; < 0,0001 5,42 [3,36; 8,72]; < 0,0001 20,92 [16,48; 25,35]; < 0,0001	136/522 (26,1)	14/265 (5,3)	4,93 [2,90; 8,36]; < 0,0001 6,51 [3,66; 11,58]; < 0,0001 20,89 [16,30; 25,48]; < 0,0001
16	265/620 (42,7)	57/321 (17,8)	2,41 [1,87; 3,10]; < 0,0001 3,48 [2,51; 4,83]; < 0,0001 24,95 [19,24; 30,66]; < 0,0001	214/522 (41,0)	48/265 (18,1)	2,28 [1,73; 2,99]; < 0,0001 3,27 [2,28; 4,70]; < 0,0001 23,24 [17,03; 29,44]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

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

Woche	Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Pruritus (PP-NRS < 2, tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tag	Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2, tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	1/620 (0,2)	0	NA NA 0,16 [-0,15; 0,47]; 0,4843	1/522 (0,2)	0	Na NA 0,19 [-0,18; 0,56]; 0,4795
2	9/620 (1,5)	0	NA NA 1,47 [0,52; 2,42]; 0,0289	17/522 (3,3)	0	NA NA 3,22 [1,70; 4,73]; 0,0033
3	11/620 (1,8)	0	NA NA 1,76 [0,73; 2,80]; 0,0171	24/522 (4,6)	0	NA NA 4,63 [2,82; 6,43]; 0,0004
4	11/620 (1,8)	1/321 (0,3)	5,58 [0,72; 43,01]; 0,0990 5,68 [0,73; 44,26]; 0,0972 1,45 [0,24; 2,66]; 0,0599	24/522 (4,6)	0	NA NA 4,58 [2,78; 6,38]; 0,0004
5	16/620 (2,6)	3/321 (0,9)	2,75 [0,81; 9,38]; 0,1056 2,80 [0,81; 9,68]; 0,1040 1,65 [0,01; 3,29]; 0,0892	24/522 (4,6)	2/265 (0,8)	6,07 [1,45; 25,47]; 0,0138 6,34 [1,49; 27,07]; 0,0126 3,79 [1,73; 5,86]; 0,0048
6	22/620 (3,5)	3/321 (0,9)	3,83 [1,16; 12,71]; 0,0280 3,93 [1,17; 13,23]; 0,0273 2,64 [0,83; 4,45]; 0,0173	19/522 (3,6)	3/265 (1,1)	3,17 [0,95; 10,62]; 0,0609 3,26 [0,95; 11,13]; 0,0597 2,43 [0,40; 4,47]; 0,0493

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

Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2, tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)						
Tag	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
7	27/620 (4,4)	3/321 (0,9)	4,71 [1,44; 15,40]; 0,0104 4,87 [1,46; 16,17]; 0,0098 3,44 [1,51; 5,38]; 0,0045	39/522 (7,5)	3/265 (1,1)	6,69 [2,09; 21,43]; 0,0014 7,24 [2,21; 23,70]; 0,0011 6,38 [3,79; 8,96]; 0,0002

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Pruritus (PP-NRS < 2; wöchentlicher Durchschnitt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2, wöchentlicher Durchschnitt					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	6/620 (1,0)	0	NA NA 0,97 [0,20; 1,75]; 0,0759	18/522 (3,4)	0	NA NA 3,40 [1,84; 4,95]; 0,0025
2	45/620 (7,3)	8/321 (2,5)	2,94 [1,41; 6,16]; 0,0042 3,11 [1,44; 6,69]; 0,0037 4,81 [2,14; 7,48]; 0,0024	58/522 (11,1)	3/265 (1,1)	9,78 [3,10; 30,86]; 0,0001 11,28 [3,49; 36,48]; < 0,0001 9,94 [6,98; 12,90]; < 0,0001
4	99/620 (16,0)	12/321 (3,7)	4,27 [2,39; 7,65]; < 0,0001 4,97 [2,68; 9,22]; < 0,0001 12,25 [8,71; 15,79]; < 0,0001	83/522 (15,9)	7/265 (2,6)	5,98 [2,81; 12,71]; < 0,0001 7,23 [3,28; 15,94]; < 0,0001 13,17 [9,52; 16,83]; < 0,0001
16	190/620 (30,6)	36/321 (11,2)	2,71 [1,95; 3,77]; < 0,0001 3,55 [2,41; 5,24]; < 0,0001 19,45 [14,46; 24,45]; < 0,0001	148/522 (28,4)	30/265 (11,3)	2,49 [1,73; 3,58]; < 0,0001 3,12 [2,04; 4,78]; < 0,0001 17,09 [11,68; 22,50]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Pruritus (mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16										
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
Woche	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert
1	618	-1,31 (0,055)	320	-0,54 (0,073)	-0,77 [-0,93; -0,60]; < 0,0001	521	-1,31 (0,064)	264	-0,44 (0,088)	-0,87 [-1,07; -0,67]; < 0,0001
2	618	-2,24 (0,081)	320	-0,90 (0,106)	-1,34 [-1,58; -1,10]; < 0,0001	521	-2,07 (0,087)	264	-0,82 (0,118)	-1,25 [-1,52; -0,98]; < 0,0001
4	618	-2,90 (0,095)	320	-1,19 (0,126)	-1,70 [-1,99; -1,42]; < 0,0001	521	-2,60 (0,097)	264	-1,05 (0,132)	-1,55 [-1,85; -1,25]; < 0,0001
16	618	-3,77 (0,124)	320	-1,94 (0,166)	-1,84 [-2,21; -1,47]; < 0,0001	521	-3,71 (0,120)	264	-1,95 (0,164)	-1,76 [-2,13; -1,39]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem PP-NRS-Baseline-Wert als Kovariate.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*); IGA: *Investigator’s Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (*Least Squares Mean*); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (*Least Squares Mean Difference*); MAR: *Missing at Random*; MI: multiple Imputation; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangener Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; SE: Standardfehler (*Standard Error*); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

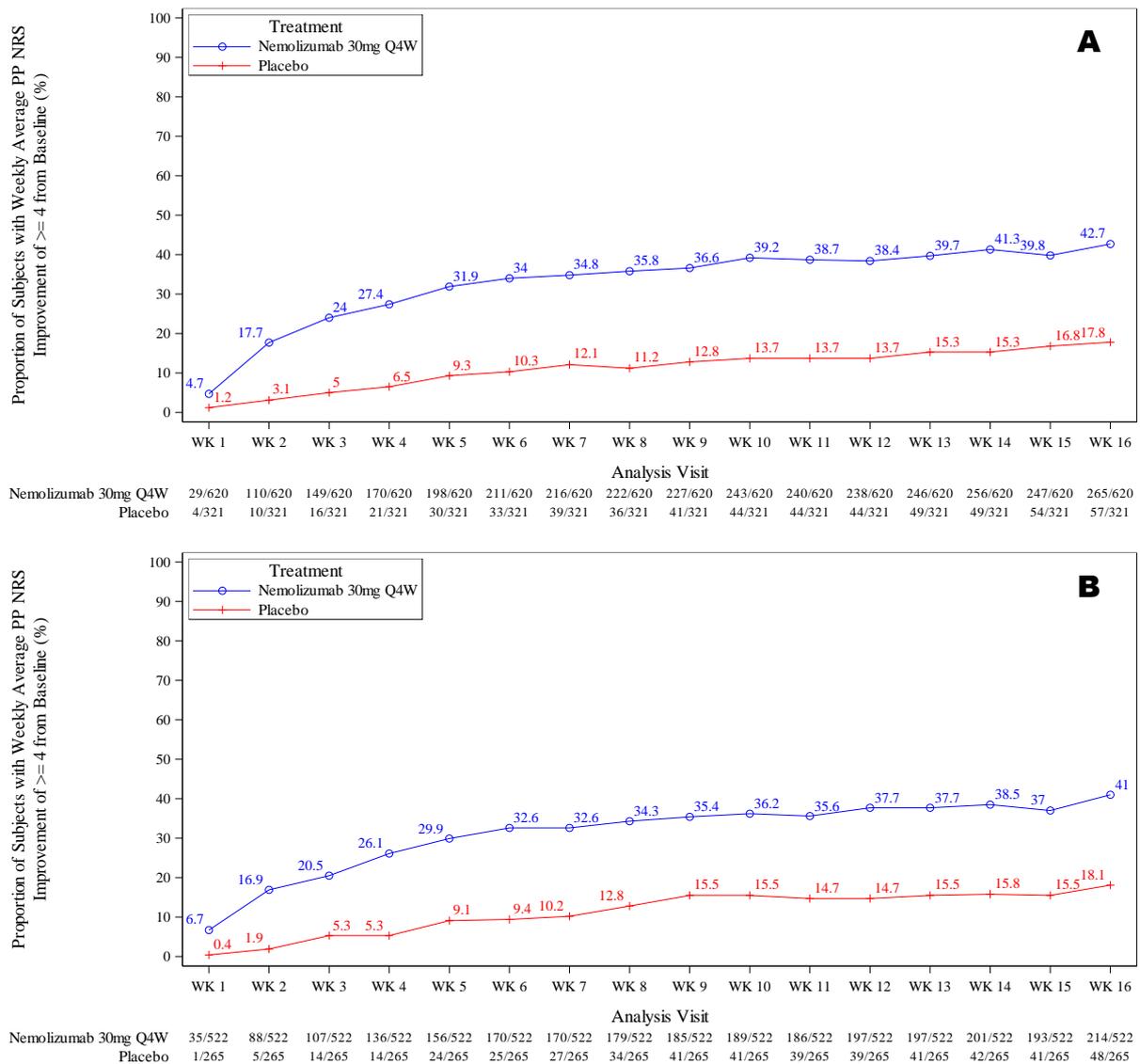


Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 16

A: Daten aus ARCADIA 1; B: Daten aus ARCADIA 2; Behandlung mit Nemolizumab bzw. Placebo jeweils mit TCS/TCI

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16).

Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

ITT: *Intention to Treat*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); WK: Woche (*Week*)

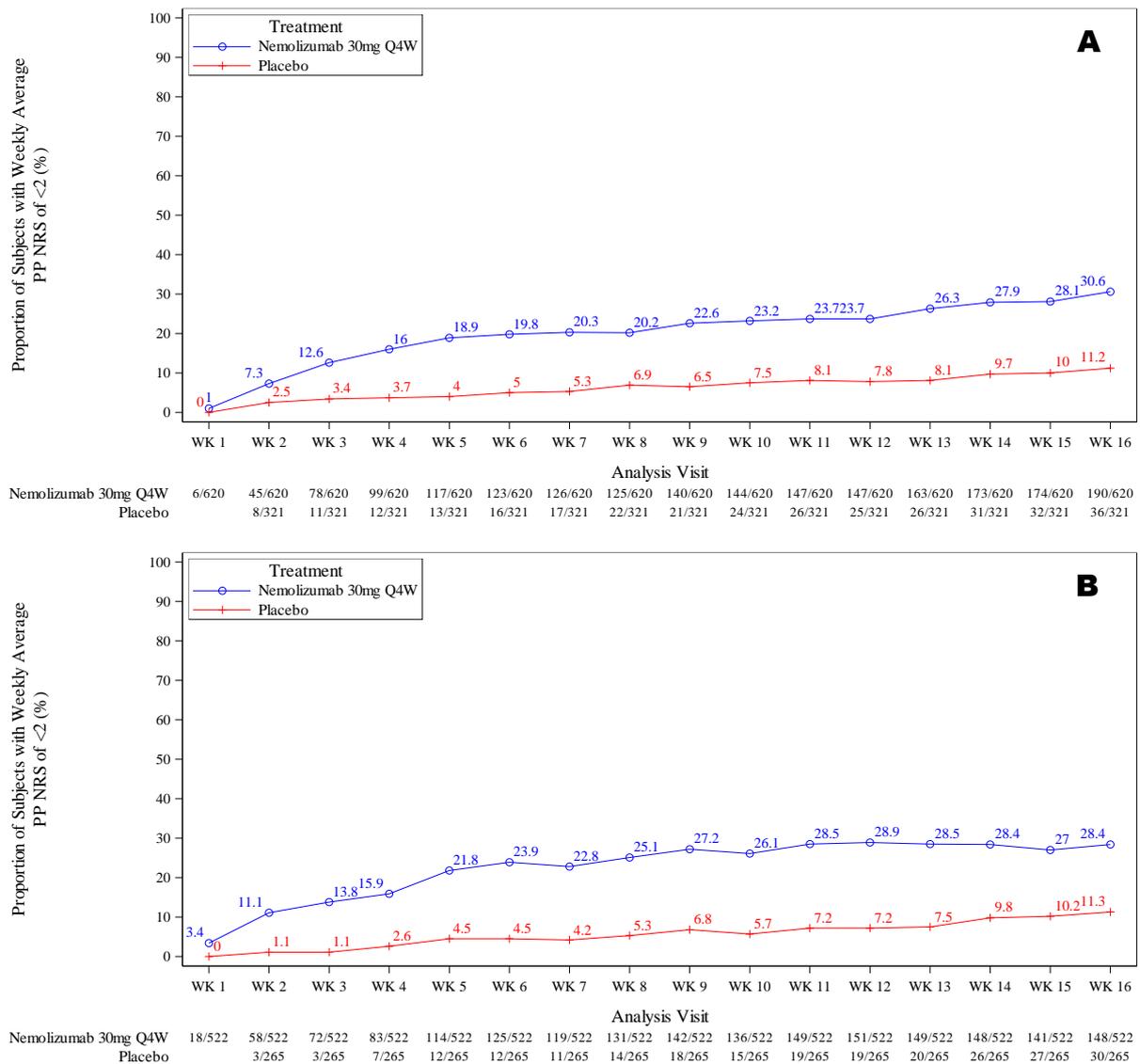


Abbildung 4-3: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit PP-NRS-Wert < 2 (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 16

A: Daten aus ARCADIA 1; B: Daten aus ARCADIA 2; Behandlung mit Nemolizumab bzw. Placebo jeweils mit TCS/TCI

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16).

Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

ITT: *Intention to Treat*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); WK: Woche (*Week*)

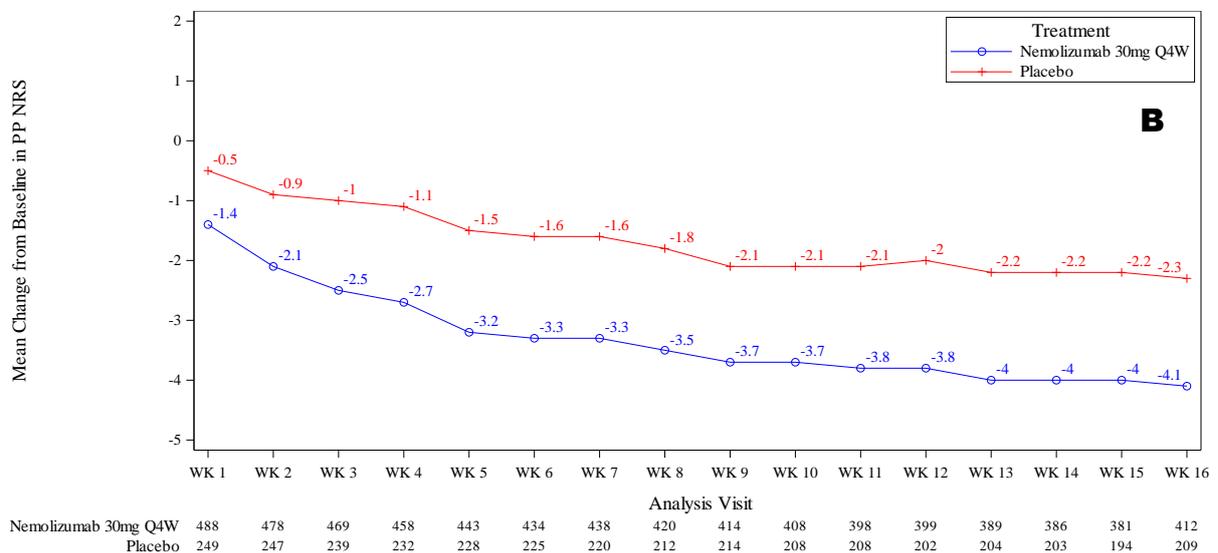
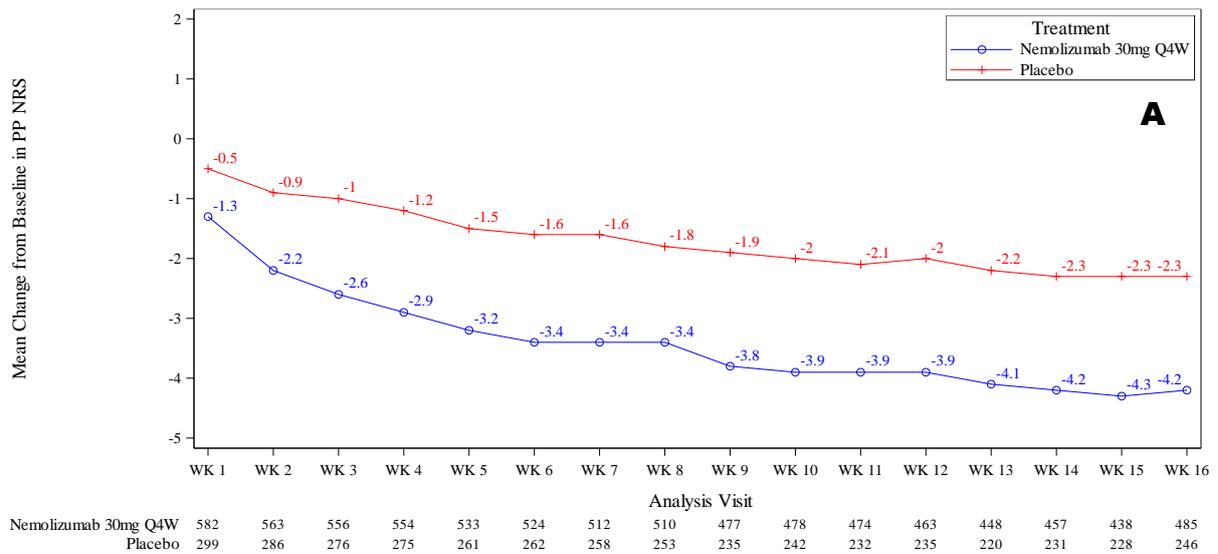


Abbildung 4-4: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 16

A: Daten aus ARCADIA 1; B: Daten aus ARCADIA 2; Behandlung mit Nemolizumab bzw. Placebo jeweils mit TCS/TCl

Die Analysen beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet.

ITT: *Intention to Treat*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen; TCl: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); WK: Woche (*Week*)

Die medianen Baseline-Werte der PP-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lagen für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 in beiden Behandlungsarmen jeweils bei etwas über 7 (siehe Tabelle 4-13). Somit litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter schwerem Pruritus.

In ARCADIA 2 zeigten bereits am ersten Tag nach der ersten Anwendung von Nemolizumab¹⁷ statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der PP-NRS-Werte um ≥ 4 Punkte (2,1 % vs. 0 %, RD [95%-KI]: 2,16 [0,91; 3,41], p-Wert: 0,0153). In ARCADIA 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Nemolizumab ab Tag 2 (5,6 % vs. 1,6 %, RR [95%-KI]: 3,60 [1,42; 9,09], p-Wert: 0,0068; siehe Tabelle 4-20).

Der statistisch signifikante Vorteil durch die Behandlung mit Nemolizumab setzte sich während der gesamten Behandlungsdauer fort und zeigte sich immer deutlicher im Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline (zu Woche 16: ARCADIA 1: 42,7 % vs. 17,8 %, RR [95%-KI]: 2,41 [1,87; 3,10], p-Wert: $< 0,0001$; ARCADIA 2: 41,0 % vs. 18,1 %, RR [95%-KI]: 2,28 [1,73; 2,99], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 4-2).

Die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zeigten ebenfalls bereits ab der ersten Woche nach der ersten Anwendung statistisch signifikante Vorteile durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-22): So stieg bereits nach der ersten Anwendung von Nemolizumab im Verlauf der ersten Woche der Anteil an Patienten, die einen (nahezu) symptomfreien Zustand erreichten, stetig an, wohingegen dies im Kontrollarm nur von einzelnen Patienten dokumentiert wurde. Der Behandlungseffekt mit Nemolizumab zeigte sich während der gesamten Behandlungsdauer immer deutlicher im Anteil an Patienten mit einem PP-NRS < 2 (zu Woche 16: ARCADIA 1: 30,6 % vs. 11,2 %, RR [95%-KI]: 2,71 [1,95; 3,77], p-Wert: $< 0,0001$; ARCADIA 2: 28,4 % vs. 11,3 %, RR [95%-KI]: 2,49 [1,73; 3,58], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-23 und Abbildung 4-3).

Die sehr schnelle und signifikant stärkere Reduktion des Pruritus im Nemolizumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm spiegelt sich auch in der mittleren Änderung der PP-NRS wider (siehe Tabelle 4-24 und Abbildung 4-4).

Zusammenfassend wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine sehr schnelle und deutliche, klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Pruritus erreicht. Dieses für die Patienten belastende Hauptsymptom der atopischen Dermatitis kann somit durch Nemolizumab schnell und wirksam reduziert werden.

¹⁷ Die Bezeichnung steht zur Vereinfachung für die Behandlung mit Nemolizumab und der jeweiligen Hintergrundtherapie (+ TCS/TCI, entsprechend den Ausführungen in Tabelle 4-11). Entsprechendes gilt für die Bezeichnungen Behandlung mit Placebo, Nemolizumab-Arm und Kontrollarm.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Schlafstörungen (SD-NRS)

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (SD-NRS)

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der Endpunkt Schlafstörung wurde durch die SD-NRS erhoben, auf der die Patienten ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome der atopischen Dermatitis während der letzten Nacht angeben konnten. Die Skala reicht von 0 (keine Schlafstörung) bis 10 (überhaupt kein Schlaf). Die SD-NRS wurde beginnend nach der Screening-Visite bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 16) einmal täglich am Morgen (wenn möglich innerhalb einer Stunde nach dem Aufstehen) durch die Patienten erfasst. Der SD-NRS-Wert zu Baseline wurde als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig. Die Berechnung der wöchentlichen Werte von Woche 1 bis Woche 16 folgte dem gleichen Vorgehen. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche ○ Verbesserung zu Woche 1, 2, 4 und 16 (wöchentlicher Durchschnitt) • mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16 (wöchentlicher Durchschnitt)
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafstörungen (SD-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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlafstörungen ist somit als niedrig einzustufen.

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.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Schlafstörungen (Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tag	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline, tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	0/620	1/321 (0,3)	NA NA -0,31 [-0,92; 0,30]; 0,1703	1/522 (0,2)	0/265	NA NA 0,19 [-0,18; 0,56]; 0,4795
2	44/620 (7,1)	13/321 (4,0)	1,75 [0,96; 3,21]; 0,0687 1,81 [0,96; 3,41]; 0,0670 3,07 [0,11; 6,02]; 0,0621	52/522 (10,0)	7/265 (2,6)	3,79 [1,75; 8,22]; 0,0008 4,11 [1,84; 9,18]; 0,0006 7,23 [4,03; 10,42]; 0,0003
3	54/620 (8,7)	13/321 (4,0)	2,16 [1,20; 3,90]; 0,0103 2,28 [1,23; 4,25]; 0,0092 4,70 [1,62; 7,79]; 0,0079	59/522 (11,3)	14/265 (5,3)	2,14 [1,22; 3,75]; 0,0082 2,29 [1,25; 4,20]; 0,0071 5,91 [2,09; 9,72]; 0,0067
4	75/620 (12,1)	19/321 (5,9)	2,04 [1,25; 3,31]; 0,0040 2,19 [1,30; 3,70]; 0,0033 6,17 [2,53; 9,80]; 0,0028	68/522 (13,0)	12/265 (4,5)	2,88 [1,59; 5,22]; 0,0005 3,20 [1,69; 6,03]; 0,0003 8,41 [4,60; 12,23]; 0,0002
5	73/620 (11,8)	16/321 (5,0)	2,36 [1,40; 3,99]; 0,0013 2,55 [1,46; 4,45]; 0,0010 6,79 [3,30; 10,27]; 0,0008	73/522 (14,0)	13/265 (4,9)	2,85 [1,61; 5,04]; 0,0003 3,16 [1,72; 5,83]; 0,0002 8,85 [4,93; 12,78]; 0,0001
6	88/620 (14,2)	24/321 (7,5)	1,87 [1,22; 2,87]; 0,0044 2,03 [1,26; 3,26]; 0,0034 6,54 [2,57; 10,51]; 0,0032	78/522 (14,9)	13/265 (4,9)	3,03 [1,72; 5,34]; 0,0001 3,42 [1,86; 6,28]; < 0,0001 9,90 [5,90; 13,91]; < 0,0001

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

Tag	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline, tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
7	97/620 (15,6)	26/321 (8,1)	1,92 [1,27; 2,90]; 0,0019 2,10 [1,33; 3,31]; 0,0015 7,45 [3,31; 11,59]; 0,0013	91/522 (17,4)	19/265 (7,2)	2,45 [1,53; 3,92]; 0,0002 2,77 [1,65; 4,66]; 0,0001 10,24 [5,75; 14,72]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schlafstörungen (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der SD-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
1	36/620 (5,8)	5/321 (1,6)	3,78 [1,50; 9,54]; 0,0048 3,96 [1,54; 10,20]; 0,0044 4,32 [2,01; 6,62]; 0,0021	38/522 (7,3)	3/265 (1,1)	6,55 [2,05; 20,96]; 0,0015 7,15 [2,18; 23,48]; 0,0012 6,25 [3,68; 8,83]; 0,0002
2	96/620 (15,5)	13/321 (4,0)	3,78 [2,15; 6,65]; < 0,0001 4,32 [2,38; 7,85]; < 0,0001 11,33 [7,75; 14,90]; < 0,0001	73/522 (14,0)	7/265 (2,6)	5,37 [2,52; 11,46]; < 0,0001 6,29 [2,84; 13,94]; < 0,0001 11,50 [7,95; 15,04]; < 0,0001
4	134/620 (21,6)	21/321 (6,5)	3,30 [2,12; 5,12]; < 0,0001 3,94 [2,43; 6,39]; < 0,0001 15,04 [10,81; 19,26]; < 0,0001	108/522 (20,7)	15/265 (5,7)	3,68 [2,19; 6,16]; < 0,0001 4,55 [2,58; 8,03]; < 0,0001 15,09 [10,68; 19,50]; < 0,0001
16	235/620 (37,9)	64/321 (19,9)	1,90 [1,49; 2,41]; < 0,0001 2,47 [1,79; 3,40]; < 0,0001 17,90 [12,13; 23,68]; < 0,0001	175/522 (33,5)	43/265 (16,2)	2,08 [1,55; 2,79]; < 0,0001 2,75 [1,88; 4,02]; < 0,0001 17,54 [11,65; 23,44]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p>						

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

Woche	Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Schlafstörungen (mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16									
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert
1	573	-1,28 (0,061)	296	-0,52 (0,081)	-0,76 [-0,94; -0,57]; < 0,0001	484	-1,24 (0,068)	244	-0,48 (0,093)	-0,76 [-0,98; -0,55]; < 0,0001
2	558	-1,94 (0,076)	289	-0,83 (0,104)	-1,11 [-1,35; -0,87]; < 0,0001	476	-1,73 (0,082)	246	-0,80 (0,113)	-0,94 [-1,20; -0,67]; < 0,0001
4	544	-2,45 (0,086)	273	-1,10 (0,117)	-1,35 [-1,63; -1,08]; < 0,0001	464	-2,23 (0,092)	231	-1,06 (0,128)	-1,17 [-1,48; -0,87]; < 0,0001
16	469	-3,69 (0,097)	243	-2,21 (0,133)	-1,49 [-1,80; -1,17]; < 0,0001	416	-3,37 (0,100)	210	-2,04 (0,140)	-1,33 [-1,66; -1,00]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werten verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als fehlend gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die Auswertung erfolgte mittels MMRM, mit den Faktoren Behandlungsarm, Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), Baseline-Wert, Visite und den Interaktionstermen Baseline-Wert*Visite und Behandlungsarm*Visite. Die Kenward-Roger-Approximation wurde verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix verwendet.

IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (*Least Squares Mean*); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (*Least Squares Mean Difference*); MMRM: *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*).

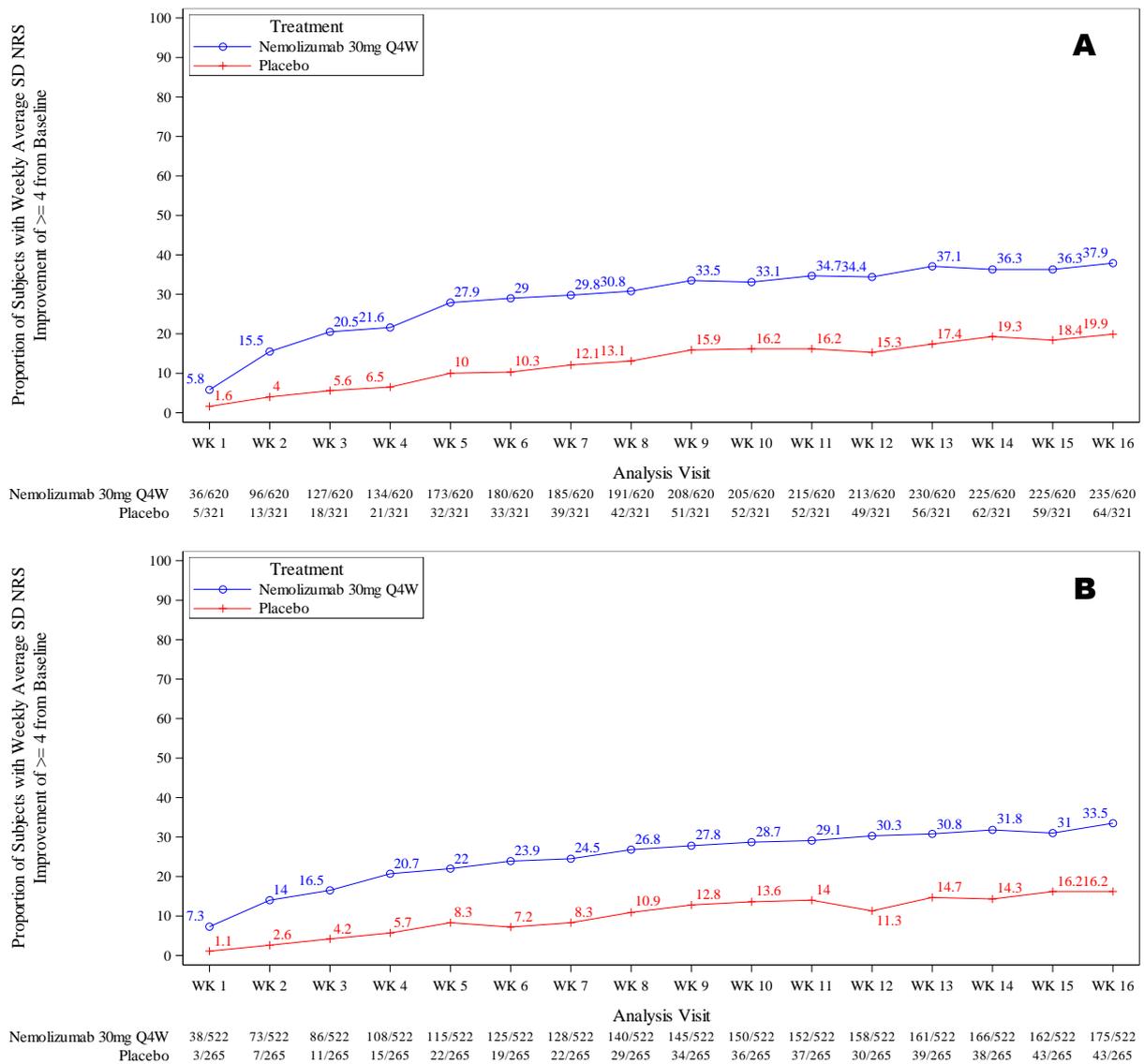


Abbildung 4-5: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit durchschnittlicher wöchentlicher Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 von Baseline bis Woche 16

A: Daten aus ARCADIA 1; B: Daten aus ARCADIA 2; Behandlung mit Nemolizumab bzw. Placebo jeweils mit TCS/TCI

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16).

Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

ITT: *Intention to Treat*; Q4W: alle 4 Wochen; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); WK: Woche (*Week*)

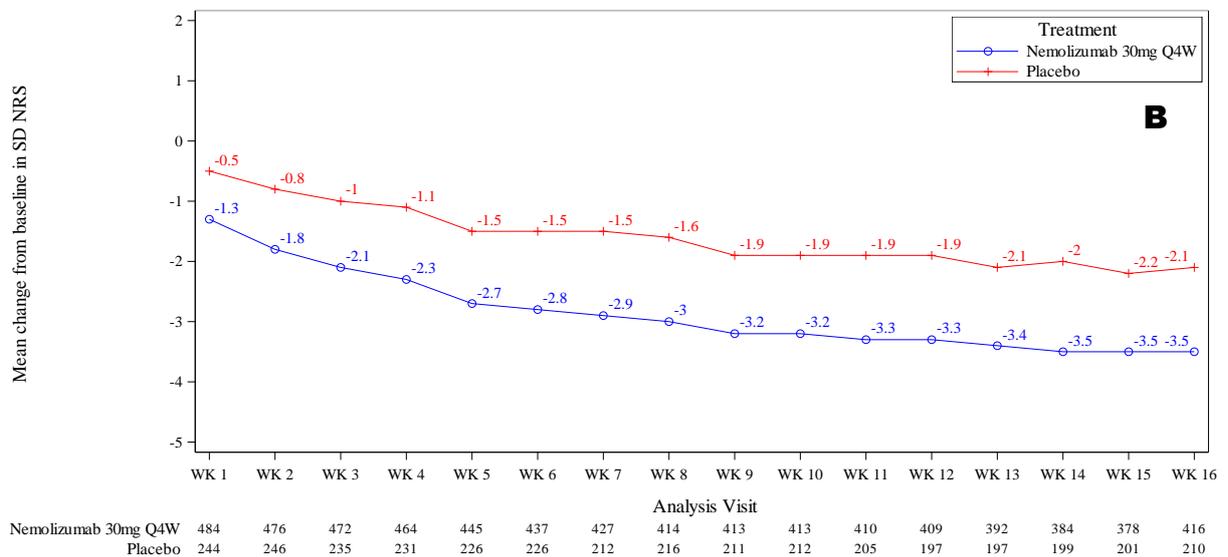
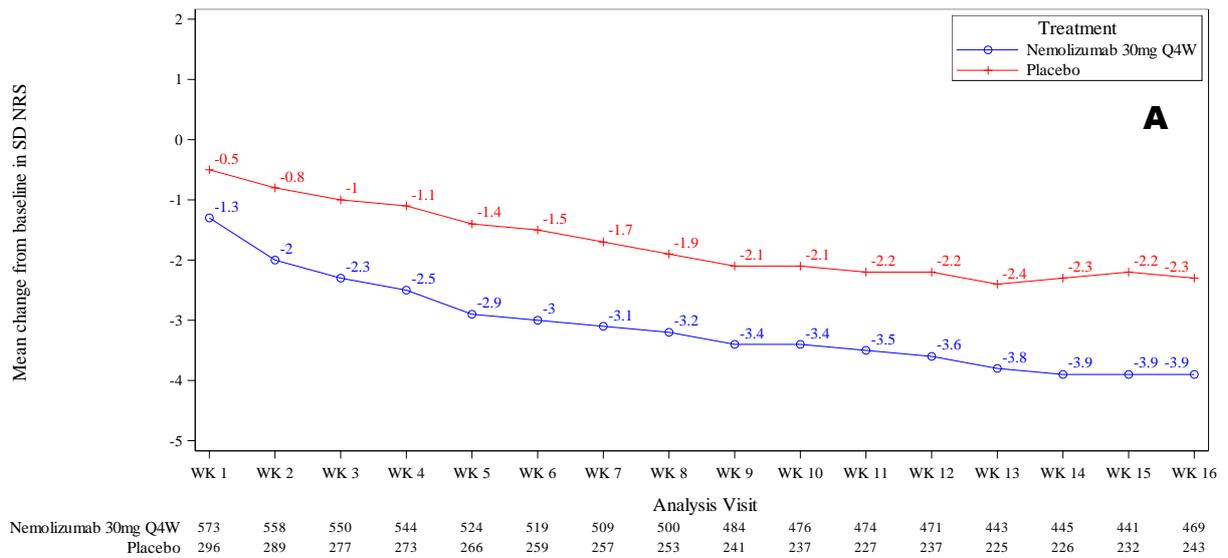


Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 16

A: Daten aus ARCADIA 1; B: Daten aus ARCADIA 2; Behandlung mit Nemolizumab bzw. Placebo jeweils mit TCS/TCI

Die Analysen beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen SD-NRS-Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wert als fehlend gewertet.

ITT: *Intention to Treat*; Q4W: alle 4 Wochen; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); WK: Woche (*Week*)

Die medianen Baseline-Werte der SD-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lagen für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 in beiden Behandlungsarmen jeweils bei ca. 6 (siehe Tabelle 4-13). Die Mehrheit der Patienten litt somit zu Studienbeginn unter mittelschweren bis schweren Schlafstörungen.

In ARCADIA 2 zeigten bereits 2 Tage nach der ersten Anwendung von Nemolizumab statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm eine Verbesserung der SD-NRS-Werte um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline (10,0 % vs. 2,6 %, RR [95%-KI]: 3,79 [1,75; 8,22], p-Wert: 0,0008; siehe Tabelle 4-27). In ARCADIA 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Nemolizumab ab Tag 3 (8,7 % vs. 4,0 %, RR [95%-KI]: 2,16 [1,20; 3,90], p-Wert: 0,0103; siehe Tabelle 4-27).

Der statistisch signifikante Vorteil durch die Behandlung mit Nemolizumab setzte sich während der gesamten Behandlungsdauer fort und zeigte sich immer deutlicher im Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline (zu Woche 16: ARCADIA 1: 37,9 % vs. 19,9 %, RR [95%-KI]: 1,90 [1,49; 2,41], p-Wert: $< 0,0001$; ARCADIA 2: 33,5 % vs. 16,2 %, RR [95%-KI]: 2,08 [1,55; 2,79], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-28 und Abbildung 4-5).

Die sehr schnelle und signifikant stärkere Reduktion von Schlafstörungen im Nemolizumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm spiegelt sich auch in der mittleren Änderung der SD-NRS wider (siehe Tabelle 4-29 und Abbildung 4-6).

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 führten die Patienten außerdem ein Schlaftagebuch zur detaillierteren Erfassung der Qualität ihres Schlafes. Damit wurden z. B. die Einschlafzeit, die Gesamtschlafzeit und die Häufigkeit und Dauer des Wachseins nach dem Einschlafen erfasst. Im Einklang mit den Auswertungen zur SD-NRS zeigte die qualitative Auswertung der Schlaftagebuch-Daten ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo [2, 3].

Zusammenfassend wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine sehr schnelle und deutliche, klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Schlafstörungen erreicht. Die pruritusbedingten Schlafstörungen als eines der Hauptsymptome der atopischen Dermatitis können somit durch Nemolizumab schnell und wirksam reduziert werden.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Schmerz (Schmerz-NRS)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Schmerz

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der Endpunkt Schmerz wurde durch eine Schmerz-NRS erhoben, auf der die Patienten die Intensität ihres schlimmsten Schmerzes durch die atopische Dermatitis während der letzten Woche angeben konnten. Die Skala reicht von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster unerträglicher Schmerz).</p> <p>Die Schmerz-NRS wurde während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 durch die Patienten erfasst.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Schmerz-NRS ≥ 4 zu Woche 16 • mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz 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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz ist somit als niedrig einzustufen.

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

Die medianen Baseline-Werte der Schmerz-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lagen für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 in beiden Behandlungsarmen jeweils bei 7 (siehe Tabelle 4-13). Somit litt die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn unter starken Schmerzen infolge ihrer atopischen Dermatitis.

In beiden Studien zeigten zu Woche 16 statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der Schmerz-NRS-Werte um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline als im Kontrollarm (ARCADIA 1: 48,9 % vs. 26,8 %, RR [95%-KI]: 1,81 [1,49; 2,21], p-Wert: $< 0,0001$; ARCADIA 2: 45,6 % vs. 30,9 %, RR [95%-KI]: 1,49 [1,22; 1,82], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-32).

Die signifikant stärkere Reduktion der Schmerzintensität im Nemolizumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm spiegelt sich auch in der mittleren Änderung der Schmerz-NRS zu Woche 16 wider (siehe Tabelle 4-33).

Zusammenfassend wurde in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine deutliche, klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Schmerz erreicht. Dieses patientenrelevante Symptom der atopischen Dermatitis kann somit durch Nemolizumab wirksam reduziert werden.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Schmerz (Verbesserung der Schmerz-NRS ≥ 4 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verbesserung Schmerz-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline						
Woche	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
16	303/620 (48,9)	86/321 (26,8)	1,81 [1,49; 2,21]; < 0,0001 2,62 [1,95; 3,51]; < 0,0001 21,84 [15,61; 28,06]; < 0,0001	238/522 (45,6)	82/265 (30,9)	1,49 [1,22; 1,82]; < 0,0001 1,91 [1,40; 2,63]; < 0,0001 14,80 [7,82; 21,77]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NRS: *Numeric Rating Scale*; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Schmerz (mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 16									
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)		n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	
16	534	-3,99 (0,119)	280	-2,31 (0,157)	-1,68 [-2,04; -1,32]; < 0,0001	460	-3,49 (0,129)	226	-2,19 (0,179)	-1,31 [-1,71; -0,90]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als fehlend gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.

Die Auswertung erfolgte mittels MMRM, mit den Faktoren Behandlungsarm, Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), Baseline-Wert, Visite und den Interaktionstermen Baseline-Wert*Visite und Behandlungsarm*Visite. Die Kenward-Roger-Approximation wurde verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix verwendet.

IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (*Least Squares Mean*); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (*Least Squares Mean Difference*); MMRM: *Mixed-effect Model for Repeated Measures*; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NRS: *Numeric Rating Scale*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; SE: Standardfehler (*Standard Error*); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*).

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.4 EASI

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EASI

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der EASI ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere anhand des Ausmaßes und der Symptomausprägung der atopischen Dermatitis. Die Einschätzung erfolgte durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomausprägung wurden die Aspekte Erytheme (E), Induration/Papelbildung (I), Exkoration (Ex) und Lichenifikation (L) auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (stark) – aufgeschlüsselt nach Körperregionen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Gliedmaßen, untere Gliedmaßen) – bewertet (siehe Tabelle 4-3). Die Vergabe von halben Punkten war erlaubt. Des Weiteren wurde das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als Anteil auf einer Skala von 0 – 6 (entsprechend 0 – 100 %) in den Körperregionen erfasst. Die Werte der Körperregionen wurden zu einem Gesamtwert zusammengefasst, welcher Werte von 0 – 72 annehmen kann. Höhere Werte zeigen einen höheren Schweregrad der atopischen Dermatitis an.</p> <p>Der EASI wurde während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit EASI-90 zu Woche 16 • mittlere Änderung des EASI von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
<p>EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>, EASI-75: Verbesserung des EASI um ≥ 75 % im Vergleich zum Baseline-Wert; EASI-90: Verbesserung des EASI um ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EASI ist somit als niedrig einzustufen.

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.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EASI (EASI-75 und EASI-90 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit EASI-75¹						
16	270/620 (43,5)	93/321 (29,0)	1,51 [1,24; 1,82]; < 0,0001 1,95 [1,46; 2,61]; < 0,0001 14,91 [8,66; 21,15]; < 0,0001	220/522 (42,1)	80/265 (30,2)	1,38 [1,13; 1,70]; 0,0020 1,74 [1,26; 2,39]; 0,0007 12,48 [5,63; 19,33]; 0,0006
Anteil an Patienten mit EASI-90²						
16	146/620 (23,5)	48/321 (15,0)	1,59 [1,19; 2,14]; 0,0020 1,79 [1,25; 2,57]; 0,0015 8,89 [3,78; 13,99]; 0,0014	146/522 (28,0)	55/265 (20,8)	1,35 [1,03; 1,77]; 0,0309 1,51 [1,06; 2,15]; 0,0234 7,51 [1,33; 13,68]; 0,0222
<p>(1) Verbesserung des EASI um ≥ 75 % im Vergleich zum Baseline-Wert (2) Verbesserung des EASI um ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet. Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungssarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>						

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EASI (mittlere Änderung des EASI von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Mittlere Änderung des EASI von Baseline bis Woche 16									
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)		n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	
16	620	-12,36 (0,817)	321	-8,68 (1,069)	-3,68 [-6,08; -1,28]; 0,0026	522	-13,15 (0,723)	265	-9,02 (0,991)	-4,13 [-6,36; -1,89]; 0,0003
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem EASI-Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MAR: <i>Missing at Random</i>; MI: multiple Imputation; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>										

Die Baseline-Werte des EASI (der Werte von 0 bis 72 annehmen kann) lagen bei den Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 im Median bei knapp über 24 (siehe Tabelle 4-13).

Zu Woche 16 hatten im Nemolizumab-Arm statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm EASI-75, d. h. eine Verbesserung im EASI um 75 % gegenüber Baseline, erreicht (ARCADIA 1: 43,5 % vs. 29,0 %, RR [95%-KI]: 1,51 [1,24; 1,82], p-Wert: < 0,0001; ARCADIA 2: 42,1 % vs. 30,2 %; RR [95%-KI]: 1,38 [1,13; 1,70]; p-Wert: 0,0020; siehe Tabelle 4-36).

Auch EASI-90, d. h. eine Verbesserung im EASI um 90 % gegenüber Baseline, wurde in Woche 16 von statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo erreicht (ARCADIA 1: 23,5 % vs. 15,0 %, RR [95%-KI]: 1,59 [1,19; 2,14], p-Wert: 0,0020; ARCADIA 2: 28,0 % vs. 20,8 %; RR [95%-KI]: 1,35 [1,03; 1,77], p-Wert: 0,0309; siehe Tabelle 4-36).

Die signifikante Verbesserung im Schweregrad der atopischen Dermatitis durch Nemolizumab im Vergleich mit Placebo ist auch anhand der mittleren Änderung des EASI von Baseline zu Woche 16 ersichtlich (siehe Tabelle 4-37).

Zusammenfassend kann durch die Verbesserung der Hautveränderungen durch Nemolizumab der Schweregrad der atopischen Dermatitis deutlich vermindert werden.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.5 IGA

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts IGA

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Die IGA-Skala ist ein Instrument zur Erfassung von Hautveränderungen der atopischen Dermatitis. Die IGA-Skala umfasst 5 Punkte von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer) und wird durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter verwendet, um objektiv den globalen Schweregrad der atopischen Dermatitis und das klinische Ansprechen zu beurteilen (siehe Tabelle 4-4).</p> <p>Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Der IGA-Wert wurde dafür während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt IGA ist somit als niedrig einzustufen.

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.

Zu Woche 16 erreichten im Nemolizumab-Arm statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm einen Behandlungserfolg gemäß IGA, d. h. einen IGA-Wert von 0 oder 1 und eine Verbesserung ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert (ARCADIA 1: 35,6 % vs. 24,6 %, RR [95%-KI]: 1,47 [1,18; 1,82], p-Wert: 0,0005; ARCADIA 2: 37,7 % vs. 26,0 %; RR [95%-KI]: 1,44 [1,15; 1,81], p-Wert: 0,0016; siehe Tabelle 4-40).

Zusammenfassend zeigt sich – in Übereinstimmung mit der Auswertung zum EASI –, dass der Schweregrad der atopischen Dermatitis durch Nemolizumab deutlich vermindert werden kann, indem die Hautveränderungen reduziert werden.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt IGA (Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA ¹					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
16	221/620 (35,6)	79/321 (24,6)	1,47 [1,18; 1,82]; 0,0005 1,75 [1,29; 2,38]; 0,0003 11,50 [5,54; 17,47]; 0,0003	197/522 (37,7)	69/265 (26,0)	1,44 [1,15; 1,81]; 0,0016 1,77 [1,27; 2,47]; 0,0007 12,18 [5,55; 18,80]; 0,0006

(1) Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet. Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. IGA: *Investigator's Global Assessment*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungssarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*)

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.6 SCORAD

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts SCORAD

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der SCORAD ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis anhand des Ausmaßes und der Ausprägung der Hautveränderungen, welche durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter bewertet werden, sowie des Schweregrades der Symptome Pruritus und Schlafstörungen, welche durch den Patienten auf einer VAS angegeben werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>Der SCORAD kann Werte von 0 bis 103 annehmen, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der atopischen Dermatitis anzeigen.</p> <p>Der SCORAD wurde während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12 und 16 erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlere Änderung des SCORAD von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: visuelle Analog-Skala	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SCORAD ist somit als niedrig einzustufen.

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

Der Schweregrad der atopischen Dermatitis, gemessen anhand des SCORAD (der Werte von 0 bis 103 annehmen kann), lag für die Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zu Baseline im Median bei ca. 63 bzw. 64 (siehe Tabelle 4-13).

Zu Woche 16 zeigte sich im Nemolizumab-Arm eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung gegenüber Baseline als im Kontrollarm (ARCADIA 1: LSMD [95%-KI]: -9,17 [-12,35; -5,99]; p-Wert: < 0,0001; ARCADIA 2: LSMD [95%-KI]: -8,10 [-11,39; -4,82], p-Wert: < 0,0001, siehe Tabelle 4-43).

Zusammenfassend kann der Schweregrad der atopischen Dermatitis sowohl hinsichtlich objektiver Parameter (Ausmaß und Schwere der Hautveränderungen) als auch subjektiver Parameter (Pruritus und Schlafstörungen) durch Nemolizumab wirksam reduziert werden.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD (mittlere Änderung des SCORAD von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Änderung des SCORAD von Baseline bis Woche 16										
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
Woche	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI LSMD [95%-KI]; p-Wert	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI LSMD [95%-KI]; p-Wert
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)		n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	
16	619	-26,52 (1,081)	321	-17,35 (1,409)	-9,17 [-12,35; -5,99]; < 0,0001	522	-28,32 (1,061)	265	-20,21 (1,451)	-8,10 [-11,39; -4,82]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem SCORAD-Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MAR: <i>Missing at Random</i>; MI: multiple Imputation; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>										

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.7 POEM

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts POEM

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der POEM ist ein Instrument zur patientenberichteten Einschätzung des Ausmaßes bzw. der Schwere seiner Symptome (Pruritus, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut und trockene Haut) innerhalb der letzten Woche. In 7 Fragen beurteilten die Patienten jeweils auf einer Skala von 0 (kein Tag) bis 4 (jeden Tag), wie häufig das jeweilige Symptom auftrat. Aus den Antworten wurde der Gesamtwert berechnet, der maximal einen Wert von 28 Punkten annehmen kann. Ein höherer Wert zeigt eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis an.</p> <p>Der POEM wurde während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben. Sofern eine Antwort fehlte, wurde diese als 0 gezählt. Wenn ≥ 2 Antworten fehlten, wurde der Gesamtwert nicht in die Auswertung einbezogen. Im Falle, dass ≥ 2 Antwortoptionen ausgewählt wurden, wurde der höchste Wert für die Berechnung des Gesamtwerts herangezogen.</p> <p>Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlere Änderung des POEM von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
POEM: <i>Patient Oriented Eczema Measure</i>	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt POEM ist somit als niedrig einzustufen.

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

Der patientenberichtete Schweregrad der atopischen Dermatitis anhand des POEM (der Werte von 0 bis 28 annehmen kann) lag für die Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zu Baseline im Median bei 21 bzw. 20 (siehe Tabelle 4-13).

Zu Woche 16 zeigte sich im Nemolizumab-Arm jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung gegenüber Baseline als im Kontrollarm (ARCADIA 1: LSMD [95%-KI]: -4,04 [-5,09; -2,99], p-Wert: < 0,0001; ARCADIA 2: -3,93 [-5,07; -2,78], < 0,0001; siehe Tabelle 4-46).

Zusammenfassend kann der subjektiv vom Patienten empfundene Schweregrad der atopischen Dermatitis durch Nemolizumab wirksam reduziert werden.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt POEM (mittlere Änderung des POEM von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Änderung des POEM von Baseline bis Woche 16										
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
Woche	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI]; p-Wert
16	612	-9,04 (0,350)	316	-5,00 (0,465)	-4,04 [-5,09; -2,99]; < 0,0001	515	-8,87 (0,365)	259	-4,95 (0,504)	-3,93 [-5,07; -2,78]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem POEM-Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MAR: <i>Missing at Random</i>; MI: <i>multiple Imputation</i>; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>										

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.8 HADS

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 Endpunkts HADS

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Die HADS ist ein validiertes patientenberichtetes Instrument zum Nachweis von klinisch relevanten Angststörungen und Depressionen sowie zur Einschätzung ihres Schweregrades. Die HADS besteht aus 2 Subskalen (HADS-A und HADS-D) mit jeweils 7 Items, die sich auf Ängste bzw. Depressionen beziehen und jeweils auf einer 4-Punkte-Skala bewertet werden. Die beiden Subskalen können jeweils Werte von 0 bis 21 annehmen, wobei höhere Werte einer größeren Belastung entsprechen. Werte ≥ 8 zeigen das Vorliegen einer klinisch relevanten Angststörung bzw. Depression an [44, 46].</p> <p>Die HADS wurde während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlere Änderung der HADS-A von Baseline bis Woche 16 • mittlere Änderung der HADS-D von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
<p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</p>	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HADS 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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 16 in allen Studienarmen bei über 90 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HADS ist somit als niedrig einzustufen.

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

Die patientenberichtete Schwere von Ängsten und Depressionen lag für alle Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 im Median zu Baseline bei 6 bzw. 7 im HADS-A und 4 bzw. 5 im HADS-D (siehe Tabelle 4-13). Die Mehrheit der Patienten wies somit keine klinisch relevante Symptomatik bezüglich Ängsten und Depressionen auf. Bei mehr als einem Viertel der Patienten bestand jedoch eine klinisch relevante Angstsymptomatik und bei etwa einem Viertel der Patienten eine klinisch relevante Depression (HADS-A bzw. HADS-D \geq 8, [2, 3]).

Zu Woche 16 zeigte sich in ARCADIA 2 im Nemolizumab-Arm jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung gegenüber Baseline in der HADS-A und HADS-D als im Kontrollarm (LSMD [95%-KI]: -0,93 [-1,56; -0,29];, p-Wert: 0,0041 bzw. -0,72 [-1,33; -0,10]; 0,0220; siehe Tabelle 4-49). In ARCADIA 1 zeigte sich ein numerischer Vorteil für Nemolizumab.

Der subjektiv vom Patienten mit atopischer Dermatitis empfundene Schweregrad von Angst- und depressiven Symptomen kann somit durch Nemolizumab wirksam reduziert werden.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt HADS (mittlere Änderung der HADS von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Änderung der HADS von Baseline bis Woche 16										
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
Woche	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI LSMD [95-%-KI]; p-Wert	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Änderung von Baseline Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI LSMD [95-%-KI]; p-Wert
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)		n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	
Subskala Angst (HADS-A)										
16	611	-1,15 (0,224)	316	-0,52 (0,296)	-0,63 [-1,30; 0,04]; 0,0659	514	-1,13 (0,200)	256	-0,20 (0,276)	-0,93 [-1,56; -0,29]; 0,0041
Subskala Depression (HADS-D)										
16	611	-0,78 (0,226)	316	-0,15 (0,299)	-0,63 [-1,31; 0,05]; 0,0693	514	-0,55 (0,196)	256	0,17 (0,269)	-0,72 [-1,33; -0,10]; 0,0220
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem HADS-Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>; IGA: <i>Investigator’s Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MAR: <i>Missing at Random</i>; MI: multiple Imputation; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>										

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI bzw. cDLQI

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes DLQI bzw. cDLQI

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Der DLQI (für Erwachsene und Jugendliche ≥ 17 Jahre) bzw. der cDLQI (für Kinder und Jugendliche bis einschließlich 16 Jahre) sind Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen. Die Fragebögen umfassen 10 Fragen, die den Einfluss der Hauterkrankung auf die Lebensqualität abbilden sollen und sich auf folgende 6 Domänen beziehen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die Fragebögen unterscheiden sich durch die altersgerechte Anpassung der Formulierungen im cDLQI (z. B. Schule/Ferien statt Arbeit) und die Ersetzung der Frage zur Sexualität (DLQI) durch eine Frage zum Schlaf (cDLQI).</p> <p>Die Patienten beantworteten die Fragen jeweils mit ihrer Einschätzung von 0 (nie) bis 3 (sehr) für die letzte Woche. Der DLQI- bzw. cDLQI-Gesamtwert wurde durch Summieren der einzelnen Antworten berechnet und kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei niedrige Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten.</p> <p>DLQI bzw. cDLQI wurden während der Induktionsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 8 und 16 erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 in Woche 16 • Anteil an Patienten mit cDLQI 0/1 in Woche 16 • mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 16 • mittlere Änderung des cDLQI von Baseline bis Woche 16
ARCADIA 2	Siehe ARCADIA 1
cDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DLQI bzw. 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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten zu Woche 16 lagen in allen Studienarmen jeweils bei über 90 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI bzw. cDLQI ist somit als niedrig einzustufen.

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.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Lebensqualität (DLQI bzw. cDLQI 0/1 zu Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Anteil an Patienten mit DLQI bzw. cDLQI 0/1					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCl N = 620	Placebo + TCS/TCl N = 321	Nemolizumab + TCS/TCl vs. Placebo + TCS/TCl	Nemolizumab + TCS/TCl N = 522	Placebo + TCS/TCl N = 265	Nemolizumab + TCS/TCl vs. Placebo + TCS/TCl
	n/n* (%)	n/n* (%)	RR [95.-%-KI]; p-Wert OR [95.-%-KI]; p-Wert RD [95.-%-KI]; p-Wert	n/n* (%)	n/n* (%)	RR [95.-%-KI]; p-Wert OR [95.-%-KI]; p-Wert RD [95.-%-KI]; p-Wert
DLQI						
16	127/550 (23,1)	41/283 (14,5)	1,59 [1,16; 2,20]; 0,0043 1,80 [1,22; 2,65]; 0,0031 8,77 [3,39; 14,16]; 0,0027	110/445 (24,7)	28/234 (12,0)	2,11 [1,44; 3,09]; 0,0001 2,48 [1,58; 3,90]; < 0,0001 13,07 [7,30; 18,84]; < 0,0001
cDLQI						
16	18/70 (25,7)	6/38 (15,8)	1,65 [0,71; 3,84]; 0,2410 1,89 [0,66; 5,40]; 0,2325 10,31 [-4,77; 25,39]; 0,2199	29/77 (37,7)	2/31 (6,5)	5,51 [1,40; 21,72]; 0,0148 8,53 [1,88; 38,75]; 0,0055 30,33 [17,14; 43,51]; 0,0012
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p> <p>cDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; n*: Anzahl von Patienten, die zum Ausfüllen des DLQI (Patienten im Alter von ≥ 17 Jahre) bzw. des cDLQI (Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren) in Frage kamen; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCl: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>						

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Lebensqualität (mittlere Änderung des DLQI bzw. cDLQI von Baseline bis Woche 16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Änderung des DLQI bzw. cDLQI von Baseline bis Woche 16										
	ARCADIA 1					ARCADIA 2				
Woche	Nemolizumab + TCS/TCI N = 620		Placebo + TCS/TCI N = 321		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI N = 522		Placebo + TCS/TCI N = 265		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95-%-KI]; p-Wert	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95-%-KI]; p-Wert
DLQI¹										
16	540	-7,76 (0,371)	279	-5,26 (0,497)	-2,50 [-3,63; -1,37]; < 0,0001	440	-6,96 (0,361)	228	-4,52 (0,489)	-2,44 [-3,58; -1,30]; < 0,0001
cDLQI²										
16	71	-6,92 (1,196)	37	-5,10 (1,330)	-1,82 [-4,88; 1,25]; 0,2454	75	-7,40 (0,804)	30	-5,02 (1,256)	-2,38 [-5,03; 0,27]; 0,0788
<p>(1) Der DLQI war auszufüllen von Patienten im Alter von ≥ 17 Jahren.</p> <p>(2) Der cDLQI war auszufüllen von Patienten im Alter von 12 – 16 Jahren. Im Nemolizumab-Arm in ARCADIA 1 füllten 2 Patienten den cDLQI aus, obwohl sie bereits 17 Jahre alt waren.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). Fehlende Werte wurden mittels MI unter der MAR-Annahme ersetzt und die Effektschätzer mittels Rubins Regel aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurde dies ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.</p> <p>Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (IGA 3 vs. 4, PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) als Faktoren und dem DLQI- bzw. cDLQI-Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); cDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LSM: LS-Mittelwert (<i>Least Squares Mean</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MAR: <i>Missing at Random</i>; MI: multiple Imputation n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>										

Die Baseline-Werte des DLQI (der Werte von 0 bis 30 annehmen kann) lagen bei den Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 im Median bei 15 bzw. 14 (siehe Tabelle 4-13). Das bedeutet, dass die Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn durch die atopische Dermatitis eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfand.

Der Anteil der Patienten, die in Woche 16 einen DLQI-Wert von 0 oder 1 – also eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität – erreichten, war in beiden Studien im Nemolizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (ARCADIA 1: 23,1 % vs. 14,5 %, RR [95%-KI]: 1,59 [1,16; 2,20], p-Wert: 0,0043; ARCADIA 2: 24,7 % vs. 12,0 %, RR [95%-KI]: 2,11 [1,44; 3,09], p-Wert: 0,0001; siehe Tabelle 4-52).

Die statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität durch Nemolizumab im Vergleich mit Placebo wird auch bei Auswertung der mittleren Änderung des DLQI zu Woche 16 ersichtlich (siehe Tabelle 4-53).

Der Anteil jugendlicher Patienten < 17 Jahren, d. h. Patienten, die den cDLQI ausfüllten, lag in allen Studienarmen bei unter 15 %. Somit beruhen die Auswertungen zum cDLQI auf verhältnismäßig kleinen Stichproben.

Der mediane Baseline-Wert des cDLQI lag zwischen 11 und 14 (siehe Tabelle 4-13). Nach 16 Wochen hatten in ARCADIA 2 statistisch signifikant mehr Patienten im Nemolizumab-Arm als im Kontrollarm einen cDLQI-Wert von 0 oder 1 erreicht; in ARCADIA 1 zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Nemolizumab (ARCADIA 1: 25,7 % vs. 15,8 %, RR [95%-KI]: 1,65 [0,71; 3,84], p-Wert: 0,2410; ARCADIA 2: 37,7 % vs. 6,5 %, RR [95%-KI]: 5,51 [1,40; 21,72], p-Wert: 0,0148, siehe Tabelle 4-52).

Auch für die mittlere Änderung des cDLQI von Baseline bis Woche 16 zeigte sich in beiden Studien ein numerischer Unterschied zugunsten von Nemolizumab (siehe Tabelle 4-53).

Zusammenfassend kann durch die Behandlung mit Nemolizumab eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit (UE)

Studie	Operationalisierung
ARCADIA 1	<p>Als UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Studienteilnehmer definiert, der eine Studienmedikation erhalten hat, unabhängig vom kausalen Zusammenhang. Ein UE kann somit jedes auftretende unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Ereignis sein, das zeitlich therapieassoziiert auftritt. Dies schließt auch eine Verschlimmerung bestehender Symptome, Erkrankungen oder Ereignisse, Arzneimittel-Wechselwirkungen und auch die deutliche Verschlechterung der atopischen Dermatitis ein (soweit nicht anderweitig spezifisch erfasst). UE wurden beginnend ab dem schriftlichen Einverständnis zur Screening-Visite fortlaufend während der Visiten zu Baseline (Tag 1) sowie Woche 4, 8, 12 und 16 erfasst. Der Prüfarzt beurteilte, ob das UE schwerwiegend war (SUE) und nahm die Einteilung des Schweregrades (mild, moderat oder schwer) vor. UE wurden mittels MedDRA Version 25.0 nach SOC und PT kodiert. Das IDMC prüfte und überwachte die Sicherheit der Patienten über den gesamten Studienverlauf und gab Empfehlungen.</p> <p>Als UESI – d. h. UE, die eine sofortige Meldung und genaue Überwachung erforderten – wurden folgende UE präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen an der Injektionsstelle <ul style="list-style-type: none"> ○ anaphylaktische Reaktionen ○ akute allergische Reaktionen, die eine Behandlung benötigen ○ schwere Reaktionen an der Injektionsstelle mit einer Dauer > 24 Stunden • Asthma (neu diagnostiziert oder Verschlechterung); durch IAC überprüft • Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ jede schwere Infektion und jede Infektion, die eine Behandlung mit parenteralen Antibiotika oder oralen Antibiotika / Virostatika / Antimykotika für > 2 Wochen erforderten ○ jede bestätigte oder vermutete COVID-19-Infektion • Ödeme (periphere Ödeme [Gliedermaßen, beidseitig], Gesichtsoedem) • erhöhte ALT oder AST, jeweils > 3 × ULN, in Kombination mit erhöhtem Bilirubin > 2 × ULN <p>Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt (jeweils Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate jeglicher UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE • Todesfälle • Spezifische UE <ul style="list-style-type: none"> ○ UESI ○ Häufige (d. h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) UE nach SOC und PT; sofern das Kriterium in einer Studie erfüllt ist, wird der Anteil der Patienten auch für die andere Studie dargestellt ○ Häufige (d. h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) SUE nach SOC und PT ○ Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT ○ Konjunktivitis-assoziierte UE (Verwendung folgender 6 PT: Konjunktivitis, Bindehautentzündung bakteriell, virale Konjunktivitis, Konjunktivitis adenoviral, Konjunktivitis allergisch und Atopische Keratokonjunktivitis)

ARCADIA 2	siehe ARCADIA 1
ALT: Alanin-Aminotransferase; COVID: <i>Coronavirus Disease 2019</i> ; IAC: Unabhängiges Bewertungskomitee (<i>Independent Adjudication Committee</i>); IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte der 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
ARCADIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARCADIA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Die Sicherheitsendpunkte wurde verblindet erhoben und auf Basis der *Safety*-Population adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Sicherheit ist somit als niedrig einzustufen.

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.

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

4.3.1.3.1.3.1 UE-Gesamtraten

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Anteil an Patienten mit mindestens einem UE (Gesamtraten)					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE	306/616 (49,7)	146/321 (45,5)	1,09 [0,94; 1,26]; 0,2500 1,18 [0,90; 1,55]; 0,2345 4,07 [-2,65; 10,79]; 0,2365	215/519 (41,4)	117/263 (44,5)	0,93 [0,79; 1,10]; 0,4145 0,88 [0,66; 1,19]; 0,4233 -2,97 [-10,33; 4,39]; 0,4276
SUE	6/616 (1,0)	4/321 (1,2)	0,78 [0,22; 2,73]; 0,6937 0,77 [0,22; 2,77]; 0,6941 -0,29 [-1,73; 1,15]; 0,6790	13/519 (2,5)	3/263 (1,1)	2,19 [0,63; 7,59]; 0,2182 2,20 [0,62; 7,82]; 0,2219 1,32 [-0,54; 3,17]; 0,2169
Todesfälle	0	0	-	0	0	-
Therapieabbrüche wegen UE	11/616 (1,8)	13/321 (4,0)	0,44 [0,20; 0,96]; 0,0401 0,42 [0,19; 0,96]; 0,0397 -2,29 [-4,68; 0,11]; 0,0354	18/519 (3,5)	3/263 (1,1)	2,97 [0,88; 9,99]; 0,0784 3,04 [0,89; 10,45]; 0,0767 2,29 [0,27; 4,31]; 0,0610

Die Analysen beruhen auf der *Safety*-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16).
 UE wurden mit MedDRA Version 25.0 (März 2022) codiert.
 Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.
 IGA: *Investigator’s Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1.3.2 UESI

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UESI	Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Reaktionen an der Injektionsstelle	1/616 (0,2)	0	NA NA 0,17 [-0,16; 0,49]; 0,4642	0	0	NA NA NA
Asthma	32/616 (5,2)	11/321 (3,4)	1,51 [0,77; 2,96]; 0,2263 1,54 [0,77; 3,10]; 0,2249 1,76 [-0,89; 4,41]; 0,2222	15/519 (2,9)	8/263 (3,0)	0,94 [0,40; 2,19]; 0,8864 0,94 [0,39; 2,25]; 0,8896 -0,20 [-2,75; 2,35]; 0,8748
Infektionen	20/616 (3,2)	10/321 (3,1)	1,03 [0,49; 2,18]; 0,9325 1,03 [0,47; 2,23]; 0,9430 0,09 [-2,27; 2,45]; 0,9386	20/519 (3,9)	12/263 (4,6)	0,85 [0,42; 1,70]; 0,6364 0,83 [0,40; 1,74]; 0,6267 -0,70 [-3,70; 2,30]; 0,6409
Ödeme	7/616 (1,1)	1/321 (0,3)	3,67 [0,45; 29,69]; 0,2225 3,72 [0,45; 30,37]; 0,2208 0,83 [-0,20; 1,87]; 0,1890	12/519 (2,3)	1/263 (0,4)	6,05 [0,79; 46,24]; 0,0828 6,19 [0,80; 47,89]; 0,0810 1,92 [0,43; 3,41]; 0,0472
Erhöhte ALT oder AST	0	0	NA NA NA	0	0	NA NA NA
<p>Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). UE wurden mit MedDRA Version 25.0 (März 2022) codiert. Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p>						

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

UESI	Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>						

4.3.1.3.1.3.3 Häufige UE nach SOC und PT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE ¹ nach SOC und PT					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113/616 (18,3)	67/321 (20,9)	0,88 [0,65; 1,19]; 0,4203 0,86 [0,61; 1,20]; 0,3690 -2,42 [-7,82; 2,97]; 0,3723	88/519 (17,0)	53/263 (20,2)	0,84 [0,60; 1,19]; 0,3298 0,81 [0,56; 1,19]; 0,2813 -3,10 [-8,92; 2,72]; 0,2882
Nasopharyngitis	9 (1,5)	8 (2,5)	- ²	19/519 (3,7)	12/263 (4,6)	0,81 [0,39; 1,67]; 0,5639 0,80 [0,38; 1,68]; 0,5553 -0,86 [-3,85; 2,12]; 0,5610
COVID-19	10/616 (1,6)	6/321 (1,9)	0,87 [0,31; 2,39]; 0,7816 0,86 [0,31; 2,40]; 0,7797 -0,26 [-2,06; 1,53]; 0,7671	14/519 (2,7)	8/263 (3,0)	0,89 [0,38; 2,13]; 0,8021 0,89 [0,37; 2,16]; 0,7988 -0,29 [-2,79; 2,21]; 0,8169
Infektion der oberen Atemwege	9/616 (1,5)	14/321 (4,4)	0,34 [0,15; 0,79]; 0,0118 0,33 [0,14; 0,77]; 0,0105 -2,87 [-5,29; -0,44]; 0,0073	6/519 (1,2)	5/263 (1,9)	- ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	113/616 (18,3)	45/321 (14,0)	1,30 [0,92; 1,84]; 0,1374 1,37 [0,94; 2,00]; 0,1022 4,17 [-0,69; 9,04]; 0,1046	63/519 (12,1)	26/263 (9,9)	1,22 [0,77; 1,92]; 0,3983 1,25 [0,77; 2,03]; 0,3684 2,17 [-2,39; 6,72]; 0,3668
Dermatitis atopisch	75/616 (12,2)	34/321 (10,6)	1,14 [0,76; 1,70]; 0,5384 1,16 [0,75; 1,78]; 0,5101 1,40 [-2,82; 5,61]; 0,5237	37/519 (7,1)	15/263 (5,7)	1,22 [0,67; 2,22]; 0,5152 1,24 [0,66; 2,32]; 0,4979 1,24 [-2,30; 4,79]; 0,5060

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

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE ¹ nach SOC und PT					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58/616 (9,4)	28/321 (8,7)	1,07 [0,68; 1,68]; 0,7697 1,08 [0,67; 1,73]; 0,7583 0,62 [-3,23; 4,46]; 0,7565	29/519 (5,6)	14/263 (5,3)	1,05 [0,55; 1,99]; 0,8829 1,05 [0,55; 2,03]; 0,8796 0,28 [-3,07; 3,64]; 0,8715
Asthma	33/616 (5,4)	13/321 (4,0)	1,31 [0,69; 2,49]; 0,4076 1,33 [0,69; 2,57]; 0,3953 1,27 [-1,52; 4,07]; 0,3922	11/519 (2,1)	7/263 (2,7)	0,80 [0,31; 2,07]; 0,6513 0,80 [0,31; 2,09]; 0,6474 -0,49 [-2,80; 1,82]; 0,6694
Erkrankungen des Nervensystems	41/616 (6,7)	15/321 (4,7)	1,42 [0,78; 2,56]; 0,2483 1,45 [0,79; 2,66]; 0,2334 1,95 [-1,08; 4,98]; 0,2321	25/519 (4,8)	14/263 (5,3)	0,91 [0,47; 1,75]; 0,7812 0,91 [0,46; 1,78]; 0,7752 -0,47 [-3,74; 2,81]; 0,7780
Kopfschmerzen	28/616 (4,5)	11/321 (3,4)	1,32 [0,66; 2,65]; 0,4394 1,33 [0,65; 2,71]; 0,4293 1,09 [-1,49; 3,67]; 0,4299	18/519 (3,5)	10/263 (3,8)	0,91 [0,42; 1,98]; 0,8191 0,91 [0,41; 2,00]; 0,8156 -0,30 [-3,09; 2,49]; 0,8316
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35/616 (5,7)	15/321 (4,7)	1,23 [0,67; 2,25]; 0,5057 1,24 [0,67; 2,31]; 0,4934 1,08 [-1,86; 4,02]; 0,4862	22/519 (4,2)	16/263 (6,1)	0,70 [0,37; 1,33]; 0,2700 0,68 [0,35; 1,32]; 0,2580 -1,84 [-5,21; 1,53]; 0,2591
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33/616 (5,4)	15/321 (4,7)	1,13 [0,61; 2,08]; 0,6932 1,14 [0,61; 2,13]; 0,6845 0,60 [-2,31; 3,50]; 0,6933	37/519 (7,1)	10/263 (3,8)	1,90 [0,95; 3,82]; 0,0716 1,98 [0,97; 4,06]; 0,0621 3,45 [0,25; 6,64]; 0,0562

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

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE ¹ nach SOC und PT					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33/616 (5,4)	12/321 (3,7)	1,42 [0,73; 2,75]; 0,3008 1,44 [0,73; 2,83]; 0,2883 1,54 [-1,19; 4,27]; 0,2942	27/519 (5,2)	9/263 (3,4)	1,52 [0,71; 3,23]; 0,2773 1,55 [0,72; 3,34]; 0,2659 1,76 [-1,15; 4,66]; 0,2695
Rückenschmerzen	11/616 (1,8)	4/321 (1,2)	1,44 [0,46; 4,53]; 0,5310 1,45 [0,46; 4,60]; 0,5269 0,54 [-1,06; 2,13]; 0,5326	4/519 (0,8)	3/263 (1,1)	- ²
Arthralgie	2/616 (0,3)	1/321 (0,3)	- ²	10/519 (1,9)	0	NA NA 1,90 [0,72; 3,07]; 0,0253
Untersuchungen	18/616 (2,9)	11/321 (3,4)	0,84 [0,39; 1,77]; 0,6407 0,83 [0,39; 1,78]; 0,6347 -0,56 [-2,96; 1,84]; 0,6380	13/519 (2,5)	10/263 (3,8)	0,65 [0,28; 1,47]; 0,2994 0,63 [0,27; 1,47]; 0,2901 -1,38 [-4,07; 1,31]; 0,2794
Augenerkrankungen	15/616 (2,4)	7/321 (2,2)	1,11 [0,45; 2,73]; 0,8143 1,12 [0,45; 2,77]; 0,8117 0,26 [-1,75; 2,26]; 0,8041	10/519 (1,9)	6/263 (2,3)	0,81 [0,29; 2,22]; 0,6774 0,80 [0,29; 2,24]; 0,6738 -0,50 [-2,65; 1,64]; 0,6340
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12/616 (1,9)	7/321 (2,2)	0,91 [0,36; 2,30]; 0,8343 0,90 [0,35; 2,32]; 0,8323 -0,21 [-2,14; 1,73]; 0,8323	12/519 (2,3)	4/263 (1,5)	1,54 [0,50; 4,77]; 0,4570 1,55 [0,49; 4,86]; 0,4519 0,84 [-1,13; 2,80]; 0,4367

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

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE ¹ nach SOC und PT					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen	10/616 (1,6)	5/321 (1,6)	1,05 [0,36; 3,07]; 0,9312 1,05 [0,35; 3,10]; 0,9305 0,08 [-1,60; 1,76]; 0,9262	10/519 (1,9)	5/263 (1,9)	1,01 [0,35; 2,96]; 0,9840 1,01 [0,34; 2,99]; 0,9839 -0,01 [-2,04; 2,03]; 0,9946
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10/616 (1,6)	3/321 (0,9)	1,72 [0,47; 6,25]; 0,4102 1,73 [0,47; 6,34]; 0,4067 0,69 [-0,76; 2,14]; 0,3908	5/519 (1,0)	2/263 (0,8)	- ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10/616 (1,6)	1/321 (0,3)	5,20 [0,67; 40,62]; 0,1161 5,28 [0,67; 41,47]; 0,1136 1,30 [0,13; 2,46]; 0,0799	1/519 (0,2)	2/263 (0,8)	- ²

(1) Häufige UE: d. h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene UE
 (2) Keine statistische Auswertung, da in keinem Behandlungsarm das Ereignis bei ≥ 10 Patienten auftrat
 Die Analysen beruhen auf der *Safety*-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16).
 UE wurden mit MedDRA Version 25.0 (März 2022) codiert.
 Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.
 IGA: *Investigator's Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); UE: unerwünschtes Ereignis

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

4.3.1.3.1.3.4 Häufige SUE nach SOC und PT

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 traten keine häufigen SUE einer bestimmten SOC oder PT bei mindestens 10 Patienten auf.

4.3.1.3.1.3.5 Therapieabbrüche nach SOC+PT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Therapieabbrüche nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE nach SOC bzw. PT			
	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10/616 (1,6)	13/321 (4,0)	10/519 (1,9)	3/263 (1,1)
Dermatitis atopisch	10/616 (1,6)	13/321 (4,0)	9/519 (1,7)	2/263 (0,8)
Dermatitis	-	-	1/519 (0,2)	0
Diffuse Alopezie	-	-	1/519 (0,2)	0
Alopecia areata	-	-	0	1/263 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	2/519 (0,4)	0
Asthma	-	-	1/519 (0,2)	0
Nasenödeme	-	-	1/519 (0,2)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	2/519 (0,4)	0
Lymphadenopathie	-	-	2/519 (0,4)	0

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

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE nach SOC bzw. PT			
	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	2/519 (0,4)	0
Ödem peripher	-	-	2/519 (0,4)	0
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/616 (0,2)	0	1/519 (0,2)	0
Speicheldrüsenkarzinom	1/616 (0,2)	0	-	-
Prostatakarzinom	-	-	1/519 (0,2)	0
Augenerkrankungen	-	-	1/519 (0,2)	0
Augenlidoedem	-	-	1/519 (0,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	1/519 (0,2)	0
COVID-19	-	-	1/519 (0,2)	0
Untersuchungen	-	-	1/519 (0,2)	0
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	-	-	1/519 (0,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	1/519 (0,2)	0
Bell-Parese	-	-	1/519 (0,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	2/519 (0,4)	0

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

SOC bzw. PT	Anteil an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE nach SOC bzw. PT			
	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Depression	-	-	1/519 (0,2)	0
Panikattacke	-	-	1/519 (0,2)	0
Unruhe	-	-	1/519 (0,2)	0
<p>Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). UE wurden mit MedDRA Version 25.0 (März 2022) codiert. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

4.3.1.3.1.3.6 Konjunktivitis-assoziierte UE

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Konjunktivitis-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Konjunktivitis-assoziierte UE	Anteil an Patienten mit mindestens einem Konjunktivitis-assoziierten UE					
	ARCADIA 1			ARCADIA 2		
	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI	Placebo + TCS/TCI	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI]; p-Wert OR [95-%-KI]; p-Wert RD [95-%-KI]; p-Wert
Jegliche Konjunktivitis-assoziierte UE	8/616 (1,3)	4/321 (1,2)	1,05 [0,32; 3,48]; 0,9386 1,05 [0,31; 3,51]; 0,9382 0,07 [-1,45; 1,58]; 0,9310	4/519 (0,8)	5/263 (1,9)	0,40 [0,11; 1,49]; 0,1707 0,39 [0,10; 1,48]; 0,1678 -1,18 [-2,99; 0,62]; 0,1407
PT Konjunktivitis allergisch	6/616 (1,0)	4/321 (1,2)	0,78 [0,22; 2,78]; 0,7046 0,78 [0,22; 2,79]; 0,7030 -0,26 [-1,71; 1,18]; 0,7090	1/519 (0,2)	2/263 (0,8)	0,22 [0,02; 2,49]; 0,2238 0,22 [0,02; 2,48]; 0,2213 -0,60 [-1,71; 0,50]; 0,1898
PT Konjunktivitis	2/616 (0,3)	0	NA NA 0,33 [-0,12; 0,79]; 0,2994	3/519 (0,6)	3/263 (1,1)	0,51 [0,10; 2,55]; 0,4144 0,51 [0,10; 2,55]; 0,4122 -0,58 [-2,01; 0,85]; 0,3806

Die Analysen beruhen auf der *Safety*-Population und beziehen sich auf die Induktionsphase der Studien (d. h. die Zeit von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 16). UE wurden mit MedDRA Version 25.0 (März 2022) codiert.

Die stratifizierten RR, OR und RD und die dazugehörigen KI und p Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (IGA 3 vs. 4 und PP NRS < 7 vs. ≥ 7), mittels Cochrane Mantel Haenszel Methode berechnet.

IGA: *Investigator’s Global Assessment*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (*Topical Corticosteroids*); UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1.3.7 Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit und Fazit

Das Auftreten von UE war in den beiden Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 in jeweils beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Todesfälle traten nicht auf.

Bei < 50 % der Patienten wurde ein UE dokumentiert; SUE waren selten und traten bei maximal 2,5 % der Patienten auf. In beiden Studien ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der UE und SUE zwischen dem Nemolizumab-Arm und dem Kontrollarm (siehe Tabelle 4-56).

Für die Therapieabbrüche wegen UE ergibt sich in ARCADIA 1 ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (1,8 % vs. 4,0 %, RR [95%-KI]: 0,44 [0,20; 0,96], p-Wert: 0,0401), in ARCADIA 2 ein numerischer Nachteil (siehe Tabelle 4-56). Die UE, die zum Therapieabbruch führten, waren überwiegend der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes* und davon hauptsächlich dem PT *Dermatitis atopisch* zugeordnet (siehe Tabelle 4-59).

UESI traten in beiden Behandlungsarmen beider Studien insgesamt selten auf, und die relativen Risiken ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In ARCADIA 1 war Asthma das häufigste UESI (Nemolizumab-Arm: 5,2 % der Patienten, Kontrollarm: 3,4 %), in ARCADIA 2 waren es Infektionen (3,9 % vs. 4,6 %, siehe Tabelle 4-57). Schwerwiegende UESI traten sehr selten auf (ARCADIA 1: eine Infektion im Kontrollarm; ARCADIA 2: ein Ödem und 3 Infektionen im Nemolizumab-Arm) [2, 3].

Häufige UE nach SOC und PT – d. h. UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – waren in jeweils beiden Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar häufig (siehe Tabelle 4-58). Die Auswertung ergab insbesondere keine Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Infektionen unter Nemolizumab: UE der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* traten in allen Studienarmen mit jeweils ca. 20 % am häufigsten auf. Dabei zeigte sich für den PT *Infektionen der oberen Atemwege* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nemolizumab in ARCADIA 1 (1,5 % vs. 4,4 % der Patienten, RR [95%-KI]: 0,34 [0,15; 0,79], p-Wert: 0,0118), jedoch nicht in ARCADIA 2. Weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Infektionen ergaben sich nicht. Des Weiteren wurden *Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes* in ARCADIA 1 bei bis zu 18 % der Patienten dokumentiert, in ARCADIA 2 bei bis ca. 12 %. Der PT *Arthralgie* trat in ARCADIA 2 im Nemolizumab-Arm häufiger auf als im Kontrollarm (10 vs. 0 Patienten), in ARCADIA 1 zeigte sich hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Häufige SUE nach SOC und PT kamen in beiden Studien nicht vor, d. h. kein SUE einer bestimmten SOC oder PT trat bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf.

Konjunktivitis-assoziierte UE wurden in beiden Studien sowohl unter der Behandlung mit Nemolizumab als auch mit Placebo nur selten festgestellt und es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-60). Die aufgetretenen Konjunktivitis-assoziierten UE waren den PT *Konjunktivitis allergisch* und *Konjunktivitis* zuzuordnen.

Zusammenfassend zeigt sich in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 für Nemolizumab ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 waren folgende Subgruppen für die beiden co-primären Endpunkte sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte präspezifiziert:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Altersgruppe (12 – 17 / 18 – 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik)
- Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere)
- Baseline-IGA (3 / 4)
- Baseline-PP-NRS (< 7 / ≥ 7)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit systemischer Therapie (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit biologischer Therapie (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren (ja / nein)
- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab (ja / nein)

- vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Ciclosporin (ja / nein)
- Land
 - ARCADIA 1: Australien, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik und USA
 - ARCADIA 2: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Singapur, Ungarn, USA

Entsprechende Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Auf die Durchführung weiterer Post-hoc-Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da diese keinen weiteren Erkenntnisgewinn für den medizinischen Nutzen von Nemolizumab liefern.

Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Die Forest Plots zu den Subgruppen sind Anhang 4-G zu entnehmen.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Auswertungen zu Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

dann für die 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.

Auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen wird an dieser Stelle verzichtet (Darstellung als Forest Plots siehe Anhang 4-G). Die durchgeführten Subgruppenanalysen geben keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit in den betrachteten Subgruppen, z B. zwischen Jugendlichen und Erwachsenen oder Patienten mit mittelschwerem gegenüber schwerem Pruritus. In wenigen Fällen zeigen sich inkonsistente Ergebnisse für einzelne Subgruppen. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig und bestätigen sich auch nicht über alle betrachteten Endpunkte hinweg.

Des Weiteren können die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 nicht für die Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen herangezogen werden, da in den Studien jeweils Nemolizumab mit Placebo und nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde. Die Studien werden lediglich zur Darstellung des medizinischen Nutzens berücksichtigt. Aus diesem Grund erfolgt auch keine weitere Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse in Meta-Analysen.

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).

ARCADIA 1 (RD.06.SPR.118161)

- Studienbericht [2]
- Registereinträge [58, 59]
- Publikation [60]

ARCADIA 2 (RD.06.SPR.118169)

- Studienbericht [3]
- Registereinträge [61, 62]
- Publikation [60]

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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

4.3.2.3.2 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.

Bei den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische und internationale Phase-III-Zulassungsstudien. Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien gemäß Verfahrensordnung des G-BA.

Die Ergebnisse der Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In beiden Studien erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen für die Induktionsphase randomisiert und stratifiziert nach IGA (3 vs. 4) und PP-NRS (< 7 vs. ≥ 7). Die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme zeigt sich in der Gegenüberstellung der Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide Studien niedrig. Die dargestellten Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Für alle Endpunkte kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Zusammenfassend besteht für die vorliegenden Nachweise zum medizinischen Nutzen von Nemolizumab aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und somit eine hohe Aussagekraft.

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.

Nemolizumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut, die mit einer hohen Krankheitslast sowie einer deutlichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit einhergeht (siehe Modul 3 A).

Trotz der Zulassung einer Reihe spezifischer Systemtherapien (Biologika und Januskinase-[JAK-]Inhibitoren) zur Behandlung der atopischen Dermatitis in den letzten Jahren besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf. Dieser ergibt sich zum einen aus der Heterogenität der Erkrankung: Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist komplex und die klinische Ausprägung hinsichtlich Lokalisation, Schweregrad, Morphologie und Verlauf sehr variabel. Somit besteht ein Bedarf an spezifischen Therapieoptionen, die unterschiedliche Aspekte der Pathomechanismen adressieren. Zum anderen sind die bisher verfügbaren Therapien aufgrund ihres Sicherheitsprofils mit Einschränkungen verbunden. Nemolizumab trägt dazu bei, den therapeutischen Bedarf zu decken.

Vorbemerkungen zur Evidenz zu Nemolizumab

In den Phase-III-Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kamen. Die Patienten erhielten entweder Nemolizumab oder Placebo, jeweils mit einer topischen Hintergrundtherapie (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studien erfüllen aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Re-Randomisierung nach Woche 16, die keinen adäquaten Vergleich mit dem Kontrollarm über Woche 16 hinaus erlaubt, nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Somit stehen

keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab zur Verfügung, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren.

Die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 werden jedoch als bestverfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen von Nemolizumab dargestellt. Anschließend wird erläutert, welche Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab vorliegen.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen von Nemolizumab

In der folgenden Tabelle 4-74 sind die Ergebnisse aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusammengefasst.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)		ARCADIA 1	ARCADIA 2
		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität		620 vs. 321 Patienten	522 vs. 265 Patienten
PP-NRS	Verbesserung \geq 4	42,7 % vs. 17,8 % RR: 2,41 [1,87; 3,10]; < 0,0001	41,0 % vs. 18,1 % RR: 2,28 [1,73; 2,99]; < 0,0001
	Wert < 2	30,6 % vs. 11,2 % RR: 2,71 [1,95; 3,77]; < 0,0001	28,4 % vs. 11,3 % RR: 2,49 [1,73; 3,58]; < 0,0001
SD-NRS: Verbesserung \geq 4		37,9 % vs. 19,9 % RR: 1,90 [1,49; 2,41]; < 0,0001	33,5 % vs. 16,2 % RR: 2,08 [1,55; 2,79]; < 0,0001
Schmerz-NRS: Verbesserung \geq 4		48,9 % vs. 26,8 % RR: 1,81 [1,49; 2,21]; < 0,0001	45,6 % vs. 30,9 % RR: 1,49 [1,22; 1,82]; < 0,0001
EASI	EASI-75 ¹	43,5 % vs. 29,0 % RR: 1,51 [1,24; 1,82]; < 0,0001	42,1 % vs. 30,2 % RR: 1,38 [1,13; 1,70]; 0,0020
	EASI-90 ²	23,5 % vs. 15,0 RR: 1,59 [1,19; 2,14]; 0,0020	28,0 % vs. 20,8 % RR: 1,35 [1,03; 1,77]; 0,0309
IGA-Behandlungserfolg ³		35,6 % vs. 24,6 % RR: 1,47 [1,18; 1,82]; 0,0005	37,7 % vs. 26,0 % RR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0016
SCORAD		LSMD: -9,17 [-12,35; -5,99]; < 0,0001	LSMD: -8,10 [-11,39; -4,82]; < 0,0001
POEM		LSMD: -4,04 [-5,09; -2,99]; < 0,0001	LSMD: -3,93 [-5,07; -2,78]; < 0,0001
HADS	HADS-A	LSMD: -0,63 [-1,30; 0,04]; 0,0659	LSMD: -0,93 [-1,56; -0,29]; 0,0041
	HADS-D	LSMD: -0,63 [-1,31; 0,05]; 0,0693	LSMD: -0,72 [-1,33; -0,10]; 0,0220

	ARCADIA 1	ARCADIA 2
Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	DLQI: 550 vs. 283 Patienten cDLQI: 70 vs. 38 Patienten	DLQI: 445 vs. 234 Patienten cDLQI: 77 vs. 31 Patienten
DLQI 0/1	23,1 % vs. 14,5 RR: 1,59 [1,16; 2,20]; 0,0043	24,7 % vs. 12,0 % RR: 2,11 [1,44; 3,09]; 0,0001
cDLQI 0/1	25,7 % vs. 15,8 % RR: 1,65 [0,71; 3,84]; 0,2410	37,7 % vs. 6,5 % RR: 5,51 [1,40; 21,72]; 0,0148
Sicherheit	616 vs. 321 Patienten	519 vs. 263 Patienten
Jegliche UE	49,7 % vs. 45,5 % RR: 1,09 [0,94; 1,26]; 0,2500	41,4 % vs. 44,5 % RR: 0,93 [0,79; 1,10]; 0,4145
SUE	1,0 % vs. 1,2 % RR: 0,78 [0,22; 2,73]; 0,6937	2,5 % vs. 1,1 % RR: 2,19 [0,63; 7,59]; 0,2182
Todesfälle	Es traten keine Todesfälle auf.	
Therapieabbrüche wegen UE	1,8 % vs. 4,0 % RR: 0,44 [0,20; 0,96]; 0,0401	3,5 % vs. 1,1 % RR: 2,97 [0,88; 9,99]; 0,0784
UESI	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer Ödeme: 2,3 % vs. 0,4 % RD: 1,92 [0,43; 3,41]; 0,0472 .
Häufige ⁴ UE nach SOC und PT	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer PT <i>Infektion der oberen Atemwege</i> : 1,5 % vs. 4,4 % RR: 0,34 [0,15; 0,79]; 0,0118 .	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer PT <i>Arthralgie</i> : 1,9 % vs. 0 % RD: 1,90 [0,72; 3,07]; 0,0253 .
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT	Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.	
Konjunktivitis-assoziierte UE	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	
<p>(1) Verbesserung des EASI um ≥ 75 % im Vergleich zum Baseline-Wert (2) Verbesserung des EASI um ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert (3) Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. (4) UE bzw. SUE einer SOC oder PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>cDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NRS: numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>		

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 16 Wochen zeigt eine schnelle und signifikant stärkere Verbesserung der objektiven und der patientenberichteten Krankheitsschwere, insbesondere:

- eine sehr schnelle Linderung des Pruritus und Verbesserung des Schlafes bereits in den ersten Tagen,
- eine Reduktion der Schmerzintensität,
- eine Verbesserung der Hautsymptomatik und der Krankheitsschwere insgesamt,
- eine Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen geben keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit in den betrachteten Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten – unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder Vortherapie – gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

Verbesserung des Pruritus

Pruritus ist eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, führt zu einer hohen Krankheitslast und kann zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten, Schule bzw. Arbeit und der Lebensqualität führen. Die Verbesserung des Symptoms Pruritus ist eines der wichtigsten Therapieziele bei atopischer Dermatitis.

Zu Baseline litt die Mehrheit der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 unter schwerem Pruritus. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in ARCADIA 2 schon ab Tag 1 bzw. in ARCADIA 1 ab Tag 2 nach Behandlungsbeginn eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1). Im Laufe der Behandlung konnten immer mehr Patienten von der Nemolizumab-Wirkung profitieren. So stieg auch der Anteil der Patienten mit Symptombefreiung bzw. einer geringen Symptombelast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) stetig an. In Woche 16 waren etwa 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

Reduktion der Schlafstörungen

Pruritusbedingte Schlafstörungen führen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einer hohen Krankheitslast. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten.

In den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter mittelschweren bis schweren Schlafstörungen. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten in den Studien auch bereits in den ersten Tagen nach der ersten Anwendung von Nemolizumab eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der SD-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion der Schlafstörungen. Bis Woche 16 profitierten immer mehr Patienten von der vorteilhaften Wirkung von Nemolizumab. Es besteht durchweg ein signifikanter Vorteil für Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2). Die Auswertung der Schlaftagebuch-Daten zeigte ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo.

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Die Hälfte der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 litt zu Studienbeginn unter starken Schmerzen infolge der atopischen Dermatitis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte auch für dieses Symptom eine klinisch relevante und gegenüber Placebo statistisch signifikante Verringerung gezeigt werden (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Schmerz-NRS) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3).

Verbesserung der Hautsymptomatik (EASI, IGA)

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind Hautveränderungen wie Erytheme, Papeln, Verkrustungen, Lichenifikationen und Hauttrockenheit das sichtbare Zeichen der atopischen Dermatitis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen ist daher als wichtiges Therapieziel bei atopischer Dermatitis anzusehen.

Ausmaß und Schwere der Hautveränderung wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 u. a. mittels EASI und IGA erfasst. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d. h. EASI-75 bzw. EASI-90 und/oder IGA-Behandlungserfolg) erreicht werden als im Kontrollarm (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1.4 und 4.3.1.3.1.1.5).

Verbesserung der Krankheitsschwere insgesamt (SCORAD, POEM)

Neben den oben aufgeführten Instrumenten zur Bewertung einzelner Symptome der atopischen Dermatitis wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 auch die Instrumente SCORAD und POEM genutzt, um die Krankheitsschwere insgesamt im Bezug auf Hautveränderungen sowie Pruritus und Schlafstörungen zu erfassen.

Die positiven Effekte von Nemolizumab im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen sowie Hautveränderungen bestätigten sich auch in den Auswertungen zum SCORAD und POEM; für beide Instrumente zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe 4.3.1.3.1.1.6 und 4.3.1.3.1.1.7).

Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen

Die atopische Dermatitis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen und Depressionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung. Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität der Patienten sind weitere mögliche Folgen.

Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und depressiven Symptomatik erzielt werden; sowohl für die HADS-A als auch die HADS-D zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verringerung unter Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.8).

Des Weiteren wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 auch Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität durch die atopische Dermatitis erfasst (*Work Productivity and Activity Impairment: Atopic Dermatitis* [WPAI:AD]). Hierbei zeigte sich ebenfalls eine deutlichere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo [2, 3].

Verbesserung der Lebensqualität

Die Einschränkungen der Lebensqualität durch die atopische Dermatitis können gravierend sein. Der anhaltende, starke Pruritus, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, vor allem der sichtbaren Körperareale, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Schul- bzw. Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei [9, 11, 15].

So empfand auch die Mehrheit der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitslast erreichten deutlich mehr Patienten eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität (DLQI 0/1 bzw. cDLQI 0/1) und eine deutlichere Verbesserung durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Sicherheit

Die Auswertungen zu den dokumentierten UE belegen die Sicherheit von Nemolizumab. Aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Nemolizumab und Placebo hinsichtlich UE, SUE, Therapieabbrüchen wegen UE, UESI, häufiger UE nach SOC und PT und Konjunktivitis-assoziiertes UE. Schwerwiegende UESI und SUE traten selten auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 sowie [2, 3]). Es gab keine Todesfälle.

Bei den häufigen UE nach SOC und PT ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nemolizumab hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen des PT *Infektionen der oberen Atemwege* in der Studie ARCADIA 1, in ARCADIA 2 gab es keinen signifikanten Unterschied. Für die Therapieabbrüche wegen UE zeigte sich in ARCADIA 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nemolizumab, in ARCADIA 2 jedoch ein numerischer Nachteil. In ARCADIA 2 ergab sich für das UESI Ödeme und den PT *Arthralgie* jeweils ein

statistisch signifikanter Unterschied auf Basis der Risikodifferenz zuungunsten von Nemolizumab, welcher sich jedoch nicht in ARCADIA 1 bestätigte. Die Unterschiede sind aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen jedoch nicht als Sicherheitssignal zu werten (siehe auch Einschätzung der EMA [4]).

Die beiden Studien zeigen somit für Nemolizumab ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab – d.h. in der 32-wöchigen Erhaltungstherapie in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sowie in der Langzeitbehandlung in der LTE-Studie (mittlere Behandlungsdauer von ca. 59 Wochen in den bisherigen Interimsanalysen) – ergaben sich keine Sicherheitssignale [2, 3, 5].

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

In den Auswertungen bis Woche 16 belegen die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine teils sehr schnelle, ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der atopischen Dermatitis einhergehen. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von ARCADIA 1 und ARCADIA 2 bis Woche 48, dass die positiven Effekte in der Erhaltungstherapie mit einem auf 8 Wochen verlängerten Anwendungsintervall bestehen bleiben [2-4]. Die unter Nemolizumab auftretenden UE in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil und sind mit Placebo vergleichbar.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen von Nemolizumab

Für die atopische Dermatitis besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapiealternativen. Biologika und JAK-Inhibitoren zeigen grundsätzlich eine gute Wirksamkeit, jedoch gibt es bei allen Therapien Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung ansprechen oder im Verlauf der Behandlung ein sekundäres Therapieversagen zeigen. Diese Patienten könnten von einem Wechsel auf ein anderes Therapieprinzip profitieren. Zudem erfordern die Vielfalt an Krankheitsausprägungen sowie Sicherheitsaspekte der bisherigen Therapien eine möglichst breite Auswahl an Behandlungsoptionen.

Insbesondere für Patienten, die unter schwerem Pruritus leiden und für die eine schnelle Linderung des Pruritus das primäre Therapieziel ist, besteht ein Bedarf an sicher anwendbaren Therapieoptionen, die gezielt eine schnelle Linderung des Pruritus bewirken (Details siehe Modul 3 A): Die alternativen Biologika benötigen einige Wochen, um ihre volle Wirkung zu entfalten. Die JAK-Inhibitoren zeichnen sich hingegen durch einen raschen Wirkeintritt aus und waren bisher bei Vorliegen einer hohen Krankheitsschwere – beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus – Therapie der Wahl. Ihr Einsatz ist jedoch mit Sicherheitsrisiken verbunden, sodass JAK-Inhibitoren nicht bei allen Patienten angewendet werden können.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Nemolizumab gemäß § 35a SGB V und dessen Quantifizierung formal nicht möglich. Dennoch gibt es Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zum einen in den vorliegenden Daten und zum anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den weiteren Therapieoptionen begründet ist.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber den bisher verfügbaren Therapien. Durch die spezifische Inhibition des komplexen IL-31-Signalwegs, welche sich auf Nervenzellen, Immunzellen und Epithelzellen auswirkt, kann Nemolizumab unter anderem eine schnelle spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits ein bis zwei Tage nach der ersten Anwendung. Ebenso schnell kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafes. Dieses schnelle Ansprechen ist besonders bedeutsam, da die Therapie des oft quälenden Pruritus eine Herausforderung bei der Therapie der atopischen Dermatitis darstellt [6]. Verschiedene Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt – insbesondere in Bezug auf die Linderung des Pruritus – für die Patienten ein wichtiges Therapieziel ist [7, 8]. Somit stellt die schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, eine patientenrelevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar.

Darüber hinaus ist infolge der Behandlung mit Nemolizumab zudem eine Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der Haut zu beobachten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich und die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert.

Ein weiterer Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt sich aus dem guten Sicherheitsprofil von Nemolizumab. Hinsichtlich der Sicherheit weisen die Biologika im Vergleich mit den JAK-Inhibitoren generell ein günstigeres Profil auf, dennoch können unter Dupilumab sowie Tralokinumab und Lebrikizumab typische Nebenwirkungen – insbesondere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis – auftreten, die einen Therapiewechsel erforderlich machen können [9]. Eine Untersuchung zur Patienten- und Arztpräferenz zeigt, dass in der klinischen Praxis die Angst vor Augenerkrankungen sowohl für die Patienten als auch die Behandler eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt [7].

Für Dupilumab wurde das gehäufte Auftreten von Konjunktivitis in Studien zur atopischen Dermatitis und auch in der Praxis beschrieben [9-12]. In der Studie CHRONOS litten zu Woche 16 20,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm unter Ereignissen der SOC *Augenerkrankungen*, zu Woche 52 waren es 30,9 % (im Kontrollarm 6,0 % bzw. 14,6 %) [13]. Zum Großteil handelte es sich dabei um Konjunktivitis-Ereignisse [14]. Das Risiko für das Auftreten einer Konjunktivitis oder die Verschlimmerung einer bestehenden Konjunktivitis verdoppelt sich somit in etwa unter Dupilumab [12]. Unter der Behandlung mit Nemolizumab hingegen traten in ARCADIA 1 bzw. ARCADIA 2 Konjunktivitis-assoziierte UE zu Woche 16 nur bei 1,3 % bzw. 0,8 % der Patienten auf (im Kontrollarm bei 1,2 % bzw. 1,9 %); in der Erhaltungsphase bis Woche 48 wurden ebenfalls nur vereinzelte Fälle dokumentiert [2, 3]. Nemolizumab bietet somit gegenüber Dupilumab sowie den weiteren Antikörpern, die die IL-4- und IL-13-Signalwege blockieren, eine wirksame Therapieoption ohne ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen.

Bei der Anwendung von JAK-Inhibitoren gibt es Einschränkungen aufgrund von Sicherheitsaspekten (z. B. ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) und der Einsatz erfordert ein umfassendes Monitoring [15-18]. Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab

hingegen erwies sich in den Zulassungsstudien als vergleichbar mit Placebo. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Folglich gibt es keine Einschränkungen (außer der für alle Arzneimittel geltenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile) und keinen Monitoringbedarf für die Anwendung von Nemolizumab [1].

Neben der schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab ist das Biologikum mit dem längsten Behandlungsintervall in der atopischen Dermatitis. Aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe als Induktionstherapie und 8-wöchentlichen Gabe als Erhaltungstherapie sind für die Behandlung mit Nemolizumab deutlich weniger Injektionen erforderlich als mit den bisher verfügbaren Biologika. Dies stellt für viele Patienten einen Vorteil dar, da selteneres Spritzen die Belastung durch die Therapie reduziert und so auch die Therapieadhärenz verbessern kann.

Zusammenfassend kann der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab zur Deckung des therapeutischen Bedarfs an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis beitragen. Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen neuen Therapieansatz. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Aufgrund des Fehlens von geeigneten vergleichenden Daten ist ein Zusatznutzen jedoch nicht quantifizierbar. Es besteht daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nemolizumab.

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- 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

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

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

4.6 Referenzliste

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

1. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
2. Galderma Research & Development LLC (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.118161 (ARCADIA 1).
3. Galderma Research & Development LLC (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.118169 (ARCADIA 2).
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2024): CHMP Assessment Report Nemluvio (Nemolizumab)
5. Galderma Research & Development LLC (2023): Interim Clinical Study Report, Addendum 17.1 Safety Summary Follow-up - RD.06.SIR.118163.
6. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. (2023): S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>.
7. Durno N, Arija P, Pantiri K, Heisen M, Boeri M, Paris J, et al. (2024): Biologics and oral systemic treatment preferences in patients and physicians for moderate-to-severe atopic dermatitis: a discrete choice experiment in the United Kingdom and Germany. *J Dermatolog Treat*; 35(1):2417966.
8. Thomas C, Raibouaa A, Wollenberg A, Capron JP, Krucien N, Karn H, et al. (2022): Patient preferences for atopic dermatitis medications in the UK, France and Spain: a discrete choice experiment. *BMJ Open*; 12(8):e058799.
9. Schlösser AR, Bult L, Thelen JC, Thiadens A, Schappin R, Nijsten TEC, et al. (2024): Higher prevalence of dupilumab-induced ocular adverse events in atopic dermatitis compared to asthma: A daily practice analysis. *Clin Transl Allergy*; 14(8):e12386.
10. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. (2017): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 389(10086):2287-303.
11. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP (2021): Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*; 84(1):139-47.
12. Lin TY, Wang CY, Wang FY, Kang EY, Hwang YS (2023): Association between Dupilumab and Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics*; 15(4):1031.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®), Modul 4 A, Atopische Dermatitis, Erwachsene. [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf.

14. 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 (atopische Dermatitis, Erwachsene). [Zugriff: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
15. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief: Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi). [Zugriff: 31.08.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>.
17. Lilly Deutschland GmbH (2017): Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. PFIZER PHARMA GmbH (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. 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.
20. Birkner T, Siegels D, Heinrich L, Haufe E, Abraham S, Heratizadeh A, et al. (2023): [Juckreiz, Schlafstörungen, depressive Symptome, Fatigue und Einschränkungen der Arbeitsproduktivität bei Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis: Daten aus dem TREATgermany-Register]. *J Dtsch Dermatol Ges*; 21(10):1157-69.
21. Chovatiya R, Silverberg JI (2022): The Heterogeneity of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*; 21(2):172-6.
22. Dalgard FJ, Svensson A, Halvorsen JA, Gieler U, Schut C, Tomas-Aragones L, et al. (2020): Itch and Mental Health in Dermatological Patients across Europe: A Cross-Sectional Study in 13 Countries. *J Invest Dermatol*; 140(3):568-73.
23. Weisshaar E, Bentz P, Apfelbacher C, Haufe E, Heinrich L, Heratizadeh A, et al. (2023): Itching in Atopic Dermatitis: Patient- and Physician-reported Outcomes in the German Atopic Dermatitis Registry TREATgermany. *Acta Derm Venereol*; 103:adv00854.
24. Reich A, Chatzigeorgidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. (2017): Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta Derm Venereol*; 97(6):759-60.
25. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbe A, Nelson L, et al. (2019): Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 181(4):761-9.
26. Newton L, DeLozier AM, Griffiths PC, Hill JN, Hudgens S, Symonds T, et al. (2019): Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin pain in atopic dermatitis. *J Patient Rep Outcomes*; 3(1):42.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Abrocitinib (atopische Dermatitis, Erwachsene). [Zugriff: 17.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1330, Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A22-06, Version: 1.0 (Stand 13.04.2022). [Zugriff: 08.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5405/2022-04-19_Nutzenbewertung-IQWiG_Abrocitinib_D-771.pdf.
30. Dias-Barbosa C, Puelles J, Fofana F, Gabriel S, Rodriguez D, Chavda R, et al. (2023): An explanatory sequential mixed-methods design to establish thresholds of within-individual meaningful change on a sleep disturbance numerical rating scale score in atopic dermatitis. *Qual Life Res*; 32(3):881-93.
31. Dias-Barbosa C, Matos R, Vernon M, Carney CE, Krystal A, Puelles J (2020): Content validity of a sleep numerical rating scale and a sleep diary in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):100.
32. Puelles J, Fofana F, Rodriguez D, Silverberg JI, Wollenberg A, Dias Barbosa C, et al. (2022): Psychometric validation and responder definition of the sleep disturbance numerical rating scale in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 186(2):285-94.
33. Silverberg JI (2021): Validity and reliability of a novel numeric rating scale to measure skin-pain in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 313(10):855-61.
34. Lilly Deutschland GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Baricitinib (Olumiant®), Modul 4 B. [Zugriff: 08.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4143/2020-11-16_Modul4B_Baricitinib.pdf.
35. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*; 10(1):11-8.
36. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*; 172(5):1353-7.
37. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. (2004): Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol*; 150(1):96-102.
38. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*; 134(4):800-7.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥

- 12 Jahre). [Zugriff: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
40. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. (2016): Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*; 75(3):494-503 e6.
 41. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETF AD) (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
 42. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. (2016): ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 30(5):729-47.
 43. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
 44. Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67(6):361-70.
 45. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2019): Measurement Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale Used in Atopic Dermatitis in Adults. *J Invest Dermatol*; 139(6):1388-91.
 46. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*; 52(2):69-77.
 47. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2019): Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*; 181(3):554-65.
 48. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2018): Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 121(3):340-7.
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). [Zugriff: 28.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_BAnz.pdf.
 50. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3):210-6.
 51. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*; 132(6):942-9.
 52. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY (2005): Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*; 125(4):659-64.
 53. Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, Piguet V, Francis NA (2016): Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br J Dermatol*; 174(4):853-61.

54. Heintz D, Chalmers J, Nankervis H, Apfelbacher CJ (2016): Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*; 96(5):596-601.
55. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc*; 9(2):169-80.
56. Galderma Research & Development LLC, Syneos Health (2022): Statistical Analysis Plan - Protocol Number: RD.06.SPR.118161 (ARCADIA 1), Final Version 1.0.
57. Galderma Research & Development LLC, Syneos Health (2022): Statistical Analysis Plan - Protocol Number: RD.06.SPR.118169 (ARCADIA 2), Final Version 1.0.
58. Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118161 - Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03985943). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985943>
59. Galderma S.A (2019): RD.06.SPR.118161 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2019-001887-31). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001887-31
60. Silverberg JI, Wollenberg A, Reich A, Thaci D, Legat FJ, Papp KA, et al. (2024): Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*; 404(10451):445-60.
61. Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118169 - Efficacy & Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03989349). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989349>
62. Galderma S.A (2019): RD.06.SPR.118169 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy & Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2019-001888-75). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001888-75
63. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, von Kiedrowski R, et al. (2023): Checkliste zur S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AWMF-Register-Nr.: 013-027): Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
64. Augustin M, von Kiedrowski R, Werfel T (2023): Checkliste zur S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AWMF-Register-Nr.: 013-027): Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-erwachs_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
65. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*; 71(1):116-32.

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 ²³] – 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

²³ 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 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions; Advanced Search	
Datum der Suche	02.01.2025	
Zeitsegment	1946 to December 31, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [19]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nemolizumab.mp.	151
2	nemluvio.mp.	0
3	mitchga.mp.	2
4	1476039 58 3.mp.	0
5	1476039-58-3.mp.	0
6	1476039583.mp.	0
7	CD 14152.mp.	0
8	CD-14152.mp.	0
9	CD14152.mp.	0
10	CIM 331.mp.	1
11	CIM-331.mp	1
12	CIM331.mp.	5
13	M 5250*.mp.	0
14	M-5250*.mp.	0
15	M5250*.mp.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	153
17	randomized controlled trial.pt.	629.294
18	randomized.mp.	1.109.367
19	placebo.mp.	263.150
20	17 or 18 or 19	1.183.175
21	16 and 20	46
Groß- und Kleinschreibweise sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede). Zum Zeitpunkt der Suche gab es in MEDLINE keine MeSH-Terms zu den Suchbegriffen.		

Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid: Embase; Advanced Search	
Datum der Suche	02.01.2025	
Zeitsegment	1974 to 2024 December 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [19]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nemolizumab/	438
2	nemolizumab.mp.	461
3	nemludio.mp.	0
4	mitlga.mp.	5
5	CD 14152.mp.	3
6	CD-14152.mp.	3
7	CD14152.mp.	0
8	CIM 331.mp.	27
9	CIM-331.mp	27
10	CIM331.mp.	8
11	M 5250*.mp.	51
12	M-5250*.mp.	51
13	M5250*.mp.	7
14	1476039 58 3.mp.	0
15	1476039-58-3.mp.	0
16	1476039583.mp.	0
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	524
18	random*.tw.	2.163.705
19	placebo*.mp.	551.988
20	double-blind*.tw.	259.183
21	18 or 19 or 20	2.451.075
22	17 and 21	130
Groß- und Kleinschreibweise sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede).		

Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Ovid: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; Advanced search	
Datum der Suche	02.01.2025	
Zeitsegment	November 2024	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nemolizumab.mp.	66
2	nemludio.mp.	0
3	mitchga.mp.	0
4	CD 14152.mp.	0
5	CD-14152.mp.	0
6	CD14152.mp.	9
7	CIM 331.mp.	0
8	CIM-331.mp.	0
9	CIM331.mp.	13
10	M 5250*.mp.	1
11	M-5250*.mp.	1
12	M5250*.mp.	1
13	1476039 58 3.mp.	5
14	1476039-58-3.mp.	5
15	1476039583.mp.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	71
Groß- und Kleinschreibweise sind gleichwertig (eine separate Abfrage ergab keine Unterschiede). Zum Zeitpunkt der Suche gab es in Cochrane keine MeSH-Terms zu den Suchbegriffen.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 4-79 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrial.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	02.01.2025
Eingabefeld	Other Terms
Suchstrategie	nemolizumab OR nemluvio OR mitchga OR CD-14152 OR CD14152 OR "CD 14152" OR CIM-331 OR CIM331 OR "CIM 331" OR M-5250 OR M5250 OR "M 5250" OR 1476039-58-3 OR 1476039583 OR "1476039 58 3"
Treffer	18
Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.01.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	nemolizumab OR nemluvio OR mitchga OR CD-14152 OR CD14152 OR "CD 14152" OR CIM-331 OR CIM331 OR "CIM 331" OR M-5250* OR M5250* OR "M 5250*" OR 1476039-58-3 OR 1476039583 OR "1476039 58 3"
Treffer	14
Ergänzend zur Suche im EU-CTR wurde am 02.01.2025 das neue europäische Register CTIS (<i>Clinical Trials Information System</i> ; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials) durchsucht. Dabei wurden die gleichen Suchbegriffe bzw. Synonyme verwendet. Die Suche ergab 3 Treffer für Studien, die bereits über die Suche im EU-CTR identifiziert wurden.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Nicht zutreffend, es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Tabelle 4-80 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund ¹
ClinicalTrials.gov		
1	Chugai Pharmaceutical (2013): CIM003JG - A Phase 2 Study of CIM331 for Atopic Dermatitis Patients (NCT01986933). Stand des Eintrags: 25.01.2022. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01986933	A3
2	Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.201593 - A Study to Assess the Effects of Nemolizumab on Cytochrome P450 Substrates in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT04562116). Stand des Eintrags: 05.12.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562116	A5
3	Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.118126 - Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Nemolizumab in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT04921345). Stand des Eintrags: 07.04.2023. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921345	A5
4	Galderma R&D (2020): RD.06.SPR.203065 2019-004789-17 - A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Participants With Prurigo Nodularis (PN) (NCT04501679). Stand des Eintrags: 10.07.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501679	A1
5	Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.202699 2019-004294-13 - A Long-term Study of Nemolizumab (CD14152) in Participants With Prurigo Nodularis (PN) (NCT04204616). Stand des Eintrags: 05.11.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04204616	A1
6	Galderma R&D (2017): RD.03.SPR.115828 - Safety and Efficacy of Nemolizumab in PN (NCT03181503). Stand des Eintrags: 19.02.2020. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03181503	A1
7	Galderma R&D (2022): RD.06.SPR.203890 2021-003928-32 - A Study to Evaluate the Durability of Response and Safety of Nemolizumab for 24 Weeks in Participants With Prurigo Nodularis (NCT05052983). Stand des Eintrags: 08.10.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052983	A1
8	Galderma R&D (2020): RD.06.SPR.202685 2019-004293-25 - Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Participants With Prurigo Nodularis (PN) (NCT04501666). Stand des Eintrags: 10.07.2024. [Zugriff:	A1

	02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501666	
9	Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.204358 2021-004766-35 - To Evaluate the Efficacy and Safety of Nemolizumab for 12 Weeks in Participants With Chronic Kidney Disease With Associated Moderate to Severe Pruritus (NCT05075408). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075408	A1
10	Galderma R&D (2023): RD.06.SPR.201591 2021-002166-40 - Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Inadequate Response to or for Whom Cyclosporine A is Not Medically Advisable (NCT05056779). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056779	A3
11	Galderma R&D (2020): RD.06.SPR.118380 - A Study to Assess Immunization Responses in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated With Nemolizumab (NCT04365387). Stand des Eintrags: 26.04.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04365387	A3
12	Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118169 - Efficacy & Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03989349). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989349	A3
13	Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118161 - Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03985943). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985943	A3
14	Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118163 - Long-term Safety and Efficacy of Nemolizumab With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (NCT03989206). Stand des Eintrags: 30.10.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989206	A5
15	Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.116912 - A Pharmacokinetics and Safety Study of Nemolizumab in Adolescent Participants With Atopic Dermatitis (AD) (NCT03921411). Stand des Eintrags: 21.04.2023. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03921411	A5
16	Galderma R&D (2022): RD.06.SPR.201590 - Study to Access the Relative Bioavailability of Subcutaneous Dose of Nemolizumab When Administered Via Auto-Injector Versus Dual-Chamber Syringe (NCT05405985). Stand des Eintrags: 14.12.2022. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05405985	A1
17	Maruho Co., Ltd. (2022): M525101-21 - An Open-label, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Systemic Sclerosis (NCT05214794). Stand des Eintrags: 03.12.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214794	A1
18	Galderma R&D (2017): RD.03.SPR.114322 - Dose-ranging Study of Nemolizumab in Atopic Dermatitis (NCT03100344). Stand des Eintrags: 22.10.2019. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03100344	A3
EU-CTR ²		
19	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.118163 - A Prospective, Multicenter, Long-Term Study to Assess the Safety and Efficacy of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2019-001889-15). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001889-15	A3
20	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.202699 - A Prospective, Multicenter, Long-Term Study to Assess the Safety and Efficacy of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with	A1

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

	Prurigo Nodularis (2019-004294-13). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004294-13	
21	Galderma S.A. (2021): RD.06.SPR.118126 - A Multicenter, Open-Label, Single-Group Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Nemolizumab (CD14152) in Pediatric Subjects (aged 2 to 11 years) with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2021-000448-23). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000448-23	A1
22	Galderma S.A. (2021): RD.06.SPR.203890 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Assess the Durability of Effect and Safety of Nemolizumab for 24 Weeks in Subjects with Prurigo Nodularis (2021-003928-32). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003928-32	A1
23	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.118169 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2019-001888-75). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001888-75	A3
24	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.202685 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Prurigo Nodularis (2019-004293-25). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004293-25	A1
25	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.203065 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Prurigo Nodularis (2019-004789-17). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004789-17	A1
26	Galderma S.A. (2019): RD.06.SPR.118161 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2019-001887-31). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001887-31	A3
27	Galderma S.A. (2020): RD.06.SPR.201593 - An Open-label Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Nemolizumab on Cytochrome P450 Substrates in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2020-000229-24). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000229-24	A5
28	Galderma S.A. (2021): RD.06.SPR.204358 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects with Chronic Kidney Disease with Associated Severe Pruritus (2021-004766-35). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004766-35	A1
29	Galderma S.A. (2021): RD.06.SPR.201591 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis with Inadequate Response to or for Whom Cyclosporine A is not Medically Advisable (2021-002166-40). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002166-40	A3
30	GALDERMA R&D, SNC (2017): RD.03.SPR.115828 - A study to assess the safety	A1

	and efficacy of nemolizumab (CD14152) in subjects with prurigo nodularis (PN) (2017-001715-36). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001715-36	
31	GALDERMA R&D, SNC (2016): RD.03.SPR.114322 - A randomized, double-blind, multi-center, parallel-group, placebo-controlled dose-ranging study to assess the efficacy and safety of nemolizumab (CD14152) in moderate-to-severe atopic dermatitis su... (2016-005025-37). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005025-37	A3
32	Chugai Pharmaceutical Co. Ltd (2013): CIM003JG - A Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of CIM331 in atopic dermatitis patients who are inadequately controlled by or intolerant to topical therapy (2013-002470-46). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002470-46	A3
<p>(1) Definition der Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2. Bei Zutreffen mehrerer Ausschlusskriterien ist jeweils nur ein Ausschlussgrund angegeben.</p> <p>(2) Ergänzend zur Suche im EU-CTR wurde das neue europäische Register CTIS durchsucht. Die Suche ergab 3 Treffer, die bereits über die Suche im EU-CTR identifiziert wurden (Treffer 19, 20 und 21).</p> <p>A: Ausschlusskriterium; CTIS: <i>Clinical Trials Information System</i>; EU: Europäische Union; EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i></p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

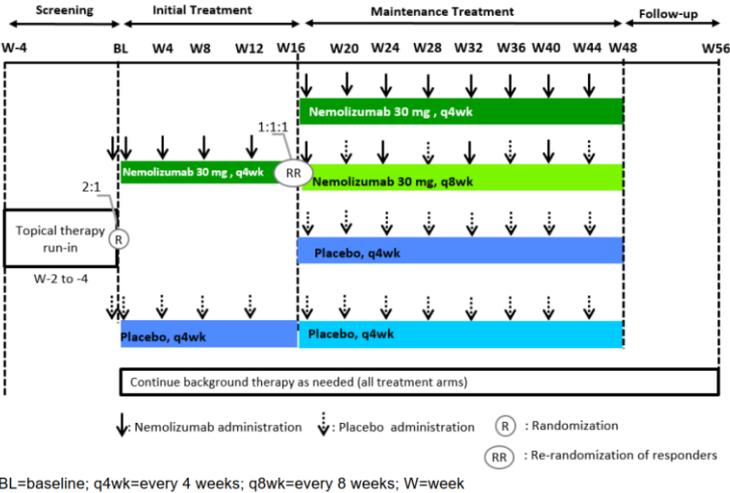
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCADIA 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (Induktionsphase)</p> <p>Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab (CD14152) als Induktionstherapie für 16 Wochen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit topischen Therapien nicht adäquat kontrolliert werden kann. Dazu wurde der Unterschied zwischen Nemolizumab Q4W und Placebo (jeweils ± TCS/TCI) hinsichtlich verschiedener Endpunkte untersucht. Co-primäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA (definiert als IGA 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert) und der Anteil an Patienten mit EASI-75 zu Woche 16. Siehe Item 6a für weitere Endpunkte.</p> <p>Sekundäres Ziel (Erhaltungsphase)</p> <p>Sekundäres Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab als Erhaltungstherapie (Q4W oder Q8W) für zusätzliche 32 Wochen. Dazu wurden Patienten, die in der Induktionsphase Nemolizumab-Responder waren, in die Behandlungsarme Nemolizumab Q4W, Nemolizumab Q8W und Placebo re-randomisiert und hinsichtlich verschiedener Endpunkte (siehe Item 6a) untersucht.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign; Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nemolizumab (30 mg Q4W) vs. Placebo;</p> <p>Re-Randomisierung nach Woche 16 wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nemolizumab-Responder: 1:1:1 in die Behandlungsarme Nemolizumab Q4W vs. Nemolizumab Q8W (inkl. Placebo-Gaben zu Q4W zur Aufrechterhaltung der Verblindung) vs. Placebo Q4W • Placebo-Responder: weiter mit Placebo Q4W <p>(Definition Responder: IGA 0 oder 1 zu Woche 16 oder EASI-75 zu Woche 16; Non-Responder zu Woche 16 konnten in einer LTE-Studie aufgenommen werden; alle Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten, konnten in die LTE-Studie eingeschlossen werden)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: ca. 2 – 4 Wochen vor dem geplanten Tag 1, inklusive Run-in für mindestens 14 Tage • Induktionsphase: Baseline (Tag 1) – Woche 16 vor der Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up für Non-Responder zu Woche 16, die die Teilnahme in der LTE-Studie ablehnten oder dafür nicht geeignet waren: 8 Wochen (d. h. 12 Wochen nach der letzten Dosis Nemolizumab) • Erhaltungsphase: Woche 16 – 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up: bis Woche 56 <p>Die Gesamtdauer der Studie betrug somit ca. 60 Wochen.</p>  <p>BL=baseline; q4wk=every 4 weeks; q8wk=every 8 weeks; W=week</p>
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 09.08.2019 (Studienbeginn).</p> <p>Es gibt 8 Versionen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version 1 vom 17.01.2019 (Original) • Version 2 vom 13.05.2019 • Version 3 vom 03.10.2019 • Version 4 vom 23.01.2020 • Version 5 vom 27.02.2020 • Version 6 vom 29.05.2020 • Version 7 vom 13.04.2021 (diese Protokollversion wurde in keinem Land implementiert, stattdessen wurden die Änderungen über ein Memo vom 06.05.2021 an die Studienzentren kommuniziert) • Version 8 vom 04.11.2021 <p>Amendment 1 vom 13.05.2019 erfolgte vor Studienbeginn.</p> <p>Folgende relevanten Protokolländerungen wurden nach Studienbeginn vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment vom 03.10.2019 (global):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Erlaubnis für Prüfarzte zur Verschreibung topischer Hintergrundtherapien ○ Anpassung der Responder-Definition (IGA 0 oder 1 oder EASI-75 zu Woche 16) ○ Update und/oder Klarstellung von Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 2: Patientenakte oder andere Dokumente zur Bestätigung der Diagnose atopische Dermatitis für 2 Jahre nicht mehr notwendig ▪ Nr. 7a, 7b: Klassifikation der TCS-Wirkstärke nach US-Kriterien ○ Update von Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 7: Ausschluss Vorbehandlung mit SSRI und Cannabinoiden ▪ Nr. 12: Hypersensitivität ○ Ergänzung Ausschlusskriterium Nr. 21: Alkohol- oder Substanzabhängigkeit ○ Korrektur, Anpassung und/oder Klarstellungen zur Studienmedikation inkl. Vorbereitung und Lagerungsbedingungen, Rescue-Therapie, Randomisierungsmethode ○ Korrektur zur Verblindung (Review partiell unverblindeter Daten durch IDMC) ● Amendment vom 23.01.2020: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zur Notfall-Entblindung durch den Prüfarzt ● Amendment vom 27.02.2020: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zur Notfall-Entblindung durch den Prüfarzt auf Anfrage kanadischer und britischer Zulassungsbehörden ● Amendment vom 29.05.2020: <ul style="list-style-type: none"> ○ Update zur Beschreibung der Studienmedikation ○ Update, Klarstellung oder Erweiterung von Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 2: schlecht kontrolliertes Asthma ▪ Nr. 4: Ausschluss bei speziellen Infektionen inkl. COVID-19 zu Baseline ▪ Nr. 7: Verkürzung des Zeitrahmens für Untersuchungs-Arzneimittel und Schlafmittel ▪ Nr. 9: Dupilumab Non-Responder ▪ Nr. 11: Erlaubnis eines kürzeren Zeitrahmens zwischen Behandlung und Studieneintritt bei bestimmten schon behandelten malignen Erkrankungen ▪ Nr. 17: Ausschluss von Patienten mit relevantem medizinischem oder psychologischem Zustand nach Screening, aber vor Baseline ▪ Nr. 20: Verkürzung der Ausschlusszeit für Patienten, die vorher in anderen Studien teilnahmen ▪ Nr. 21: Verkürzung der Ausschlusszeit für Patienten mit Substanz-Missbrauch in der Krankengeschichte ○ Update der Gründe für den Abbruch der Studienmedikation ○ Ergänzung von Anleitungen zum Abbruch der Studienmedikation während der COVID-19-Pandemie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zu Schritten zur Notfall-Entblindung durch den Prüfarzt und zu Voraussetzungen zu ungeplanten Visiten ● Amendment vom 04.11.2021: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zu Ein- und Ausschlusskriterien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Patienten wurden eingeschlossen, wenn alle genannten Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren bei der Screening-Visite (Hinweis: die Aufnahme von Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren war möglich, nachdem das IDMC die Interims-Sicherheitsdaten der Phase-II-Studie (RD.06.SRE.116912) bewertet und Empfehlungen an den Sponsor gegeben hatte. Der Sponsor legte dann die Berechtigung fest, indem er eine schriftliche Mitteilung an die Studienzentren zur Bestätigung der Aufnahme von Jugendlichen schickte. Jugendliche konnten ohne Vorliegen dieser Mitteilung nicht eingeschlossen werden.) 2. Chronische atopische Dermatitis, die seit mindestens 2 Jahren vor der Screening-Visite bestand und zur Screening-Visite entsprechend der Konsensus-Kriterien der AAD [65] bestätigt war 3. EASI ≥ 16 zur Screening- und zur Baseline-Visite 4. IGA ≥ 3 zur Screening- und zur Baseline-Visite 5. BSA ≥ 10 % zur Screening- und zur Baseline-Visite 6. PP-NRS-Wert von mindestens 4,0 zur Screening- und zur Baseline-Visite (Der Screening-Wert wurde als Einzelwert durch eine einzelne PP-NRS-Erhebung – hinsichtlich der letzten 24 Stunden direkt vor der Screening-Visite – ermittelt. Der Baseline-Wert wurde als Mittelwert der täglichen PP-NRS-Werte während der 7 Tage direkt vor der Baseline-Visite ermittelt, wobei Runden nicht gestattet war. Mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig.) 7. Dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf TCS (\pm TCI) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Screening-Visite (Alle Patienten mussten ein unzureichendes Ansprechen auf TCS gehabt haben. Alle Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor der Screening-Visite TCI verwendet hatten oder für die TCI als Hintergrundtherapie für sensible Hautbereiche ausgewählt wurde, mussten auch ein unzureichendes Ansprechen auf TCI gehabt haben. Eine akzeptable Dokumentation umfasste eine Patientenakte mit Informationen zu Verschreibung und Behandlungserfolg von TCS (\pm TCI), oder eine schriftliche Dokumentation der Konversation mit dem behandelnden Arzt des Patienten (sofern abweichend vom Prüfarzt). Bei inadäquater Dokumentation war ein Re-Screening möglich, sobald eine adäquate Dokumentation vorlag.) Ein unzureichendes Ansprechen auf TCS (\pm TCI) war definiert als <ol style="list-style-type: none"> a) Kein Erreichen oder Aufrechterhalten einer Remission oder einer geringen Krankheitsaktivität (entsprechend IGA ≤ 2) trotz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit einem Therapieregime aus mittel-, stark- oder sehr stark wirksamen TCS (Klasse I – III nach US-Klassifizierung) [65] (\pm TCI), angewendet für mindestens 4 Wochen oder für die maximal mögliche Behandlungsdauer nach Fachinformation, oder</p> <p>b) Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung (> 4 Wochen) mit einem stark oder sehr stark wirksamen TCS (Klasse I – II nach US-Klassifikation) [65] (\pm TCI) zur Erreichung oder Aufrechterhaltung einer Remission oder einer geringen Krankheitschwere (entsprechend IGA \leq 2), oder</p> <p>c) Sofern keine Dokumentation zum unzureichenden Ansprechen auf topische Therapien vorlag, wurden Patienten mit kürzlicher dokumentierter Behandlung mit systemischer Therapie oder Phototherapie für die atopische Dermatitis (innerhalb der letzten 6 Monate vor der Visite) ebenfalls als Patienten mit unzureichendem Ansprechen gegenüber topischen Therapien betrachtet.</p> <p>8. Einverständnis zur Anwendung von Emollients während der Studie ab der Screening-Visite und Einverständnis zur Anwendung von zugelassenen topischen Therapien, die vom Prüfarzt als angemessen erachtet wurden, während der Studie ab der Screening-Visite</p> <p>9. Gebärfähige Frauen entweder mit strikter Abstinenz während der Studie und für 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation (sofern dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil entsprach) oder Nutzung einer laut Studienvorgaben adäquaten und zugelassenen Verhütungsmethode während der Studie und für 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation; dieses Kriterium gilt auch präpubertäre Mädchen, deren Menses während der Studie begann; für Deutschland: das Erreichen eines Tanner-3-Brustenwicklungs-Stadiums auch ohne Menarche wird mit gebärfähigem Alter gleichgesetzt</p> <p>10. Nicht gebärfähige Frauen müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Monatsblutung für ein Jahr vor dem Screening ohne anderen medizinischen Grund, bestätigt durch einen postmenopausalen FSH-Wert • dokumentierte Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie mindestens 3 Monate vor Screening <p>11. Der Patient (und Sorgeberechtigte, sofern zutreffend) ist gewillt und in der Lage, die zeitlichen und Prozess-Anforderungen des Studienprotokolls, inklusive täglichen Aufzeichnungen des Patienten mittels tragbarem elektronischen Gerät, zu erfüllen.</p> <p>12. Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung vor jedweder ärztlichen Maßnahme</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines oder mehrere der genannten Kriterien zutraten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Körpergewicht < 30 kg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Ein oder mehrere zutreffende Kriterien zur Screening- oder Baseline-Visite: <ol style="list-style-type: none"> a) Asthma-Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen 12 Monaten erforderlich machte b) Berichtetes nicht gut kontrolliertes Asthma (d. h. Symptome > 2 Tage pro Woche, nächtliches Erwachen zweimal oder öfter pro Woche oder Beeinträchtigungen der normalen Aktivitäten) während der vergangenen 3 Monate c) ACT(Asthmakontrolltest) ≤ 19 (nur für Patienten mit Asthma in der medizinischen Vorgeschichte) d) PEF (<i>Peak Expiratory Flow</i>) < 80 % des vorhergesagten Wertes 3. Bestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung und/oder chronische Bronchitis 4. Hautinfektion innerhalb einer Woche vor Baseline-Visite, jegliche Infektion, die eine Behandlung mit oralen oder parenteralen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika oder Antimykotika innerhalb der 2 Wochen vor der Baseline-Visite erforderte oder jegliche bestätigte oder vermutete COVID-19-Infektion innerhalb von 2 Wochen vor der Screening- oder Baseline-Visite; ein Re-Screening war möglich, wenn die Infektion abgeklungen war. Das Abklingen einer COVID-19-Infektion konnte entsprechend der Angaben in den Studienunterlagen bestätigt werden. Hinweis: der Einschluss von Patienten mit chronischer, stabiler Anwendung einer prophylaktischen Behandlung für rezidivierende Herpesvirusinfektionen war möglich. 5. Notwendigkeit einer Rescue-Therapie für atopische Dermatitis während der Run-in-Phase oder erwartete Rescue-Therapie innerhalb von 2 Wochen nach der Baseline-Visite 6. Positive Serologie-Ergebnisse für HBsAg (<i>Hepatitis B surface Antigen</i>), HBcAb (<i>Hepatitis B core Antibody</i>), Hepatitis-C-Antikörper oder HIV(<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)-Antikörper zur Screening-Visite; Hinweis: der Einschluss von Patienten mit positivem HBcAb- und negativem HBsAg-Befund war möglich, wenn der HBsAb (<i>Hepatitis B surface Antibody</i>) positiv war (wird als Immunität nach einer natürlichen Infektion angesehen) 7. In den Studienunterlagen spezifizierte Behandlungen im angegebenen Zeitraum vor Baseline-Visite (z. B. nicht zugelassene TCS innerhalb von 2 Wochen) 8. Vorangegangene Behandlung mit Nemolizumab 9. Verschlechterung der atopischen Dermatitis oder keine minimale Verbesserung (z. B. ≤ 10 % Reduktion hinsichtlich EASI oder keine Reduktion hinsichtlich IGA) nach einer kompletten Behandlungsserie mit Dupilumab über 16 Wochen 10. Schwangere (positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Screening-Visite oder positiver Urin-Schwangerschaftstest zur Baseline-Visite), stillende Frauen oder Frauen mit Kinderwunsch im Studienzeitraum 11. Lymphoproliferative Erkrankungen oder Malignitäten jedweden Organsystems innerhalb der letzten 5 Jahre, außer:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinom in situ (Bowen's Erkrankung) oder Carcinoma in situ der Zervix, die behandelt wurden und keine Anzeichen von Wiederauftreten in den letzten 12 Wochen vor der Baseline-Visite zeigten, • behandelte aktinische Keratose <ol style="list-style-type: none"> 12. Hypersensitivität (inkl. Anaphylaxie) gegenüber Immunglobulin-Produkten (aus Plasma gewonnen oder rekombinant, z. B. monoklonale Antikörper) oder gegenüber einem Bestandteil der Studienmedikation in der medizinischen Vorgeschichte 13. Intoleranz gegenüber TCS in der medizinischen Vorgeschichte oder Patienten, für die TCS nicht empfohlen sind (z. B. Hypersensitivität, signifikante Hautatrophie) 14. Bekannte aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose-Infektion; Hinweis: die Teilnahme an der Studie war möglich, wenn ein dokumentierter Abschluss einer passenden Tuberkulose-Therapie ohne Re-Exposition gegenüber Tuberkulose seit der Behandlung dokumentiert war 15. Bekannte oder vermutete Immunsuppression oder unüblich häufige, wiederkehrende, schwere oder langanhaltende Infektionen, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes 16. Gleichzeitig mit der atopischen Dermatitis auftretende Hauterscheinungen, die mit den Studienuntersuchungen interferieren könnten (z. B. Netherton-Syndrom, Psoriasis, kutanes T-Zell-Lymphom [Mycosis fungoides oder Sezary-Syndrom], Kontaktdermatitis, chronische aktinische Dermatitis, herpetiforme Dermatitis) 17. Jeglicher medizinische oder psychologische Zustand oder klinisch relevante Labor-Anomalie, wie z. B. erhöhte ALT oder AST (> 3× ULN) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin (> 2 × ULN) während der Screening-Phase, durch den/die nach Einschätzung des Prüfarztes ein signifikantes Risiko durch die Teilnahme an der Studie für den Patienten besteht oder der/die mit den Studienuntersuchungen interferiert (z. B. schlechter Venenzugang, Nadel-Phobie) 18. Geplanter oder erwarteter größerer operative Eingriff während der Studie 19. Fehlende Bereitschaft, auf die während der Studie entsprechend der Studienunterlagen untersagten Arzneimittel zu verzichten 20. Gegenwärtige oder vorherige Teilnahme an einer anderen Studie zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten während der letzten 8 Wochen vor der Screening-Visite oder der 5-fachen Halbwertszeit des untersuchten Arzneimittels (je nachdem was länger war) oder Ausschlussphase aus einer vorherigen Studie 21. Alkoholabhängigkeit oder Substanzabhängigkeit innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Randomisierung in 161 Studienzentren (Screening in 177 Studienzentren) in 14 Ländern:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Australien, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik und USA		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Folgende Studienmedikation wurde eingesetzt:		
			Interventionsarm	Kontrollarm
		Name	Nemolizumab	Placebo
		Pharmazeutische Form	Lyophilisiertes Pulver in einer Doppelkammerspritze für Injektionslösungen	
		Lagerungsbedingungen	2 °C – 8 °C (36 °F – 46 °F); lichtgeschützt, geschützt vor Einfrieren	
		Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung entsprechend Pharmazie-Manual durch einen Pharmazeuten oder eine andere qualifizierte Person unter Einhaltung guter Hygiene und Reinraum-Bedingungen mit beschränktem Zugang (Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers mit Wasser für Injektionszwecke) • da keine Konservierungsstoffe enthalten sind, sollte die Vorbereitung zeitnah zur Verabreichung beim Patienten (innerhalb maximal einer Stunde) erfolgen; wenn keine sofortige Verwendung möglich war, konnte die Lösung maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 30°C) gelagert werden, sofern die Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen hergestellt wurde 	
		Induktionsphase	Dosierung	Anfangsdosis von 60 mg zu Baseline, danach 30 mg, nicht zutreffend
			Dosisregime	2 Injektionen zu Baseline, dann eine Injektion Q4W
			Dauer der Behandlung	16 Wochen (Baseline –Woche 16)
		Erhaltungsphase	Dosierung	30 mg, nicht zutreffend
			Dosisregime	Q4W oder Q8W, Q4W
			Dauer der Behandlung	32 Wochen (Woche 16 – Woche 48)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Art der Verabreichung	<ul style="list-style-type: none"> • subkutane Injektion durch das Studienpersonal; die Injektion durch Betreuungspersonen oder Patienten unter Aufsicht des Studienpersonals war nach geeigneter Schulung möglich; • Injektion in den Bauch oder alternative Einstichstelle; pro Injektion sollte eine neue Einstichstelle gewählt werden
		Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • Dosismodifikationen waren nicht erlaubt • verpasste Dosen mussten dokumentiert und begründet werden • zur Visite gehörige Analysezeiträume sollten eingehalten werden; eine Studienmedikation war auch außerhalb des zur Visite gehörigen Analysezeitraums möglich, es mussten jedoch mindestens 3 Wochen zwischen 2 Injektionen liegen
		Hintergrundtherapie der atopischen Dermatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Emollienzen mindestens 1 × täglich (Fortsetzung der bisherigen Therapie oder Auswahl durch den Prüfarzt) • standardisierte topische Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die zum Screening mindestens 14 Tage vor Baseline eingeführt wurde (Run-in): mittelstark wirksame TCS für den Körper, schwach wirksame TCS oder TCI für sensible Hautareale (Gesicht, Hals, intertriginöse Areale) oder dort, wo mittelstark wirksame TCS nicht vertragen werden; pro betroffene Stelle durfte nur ein Arzneimittel angewendet werden • Anpassung der Hintergrundtherapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechend der Krankheitsaktivität und Verträglichkeit: Reduzierung, wenn sich die Anzeichen und Symptome verbessern; Absetzen, wenn die Läsionen verschwunden sind; Wiederaufnahme, wenn die Anzeichen und Symptome wieder auftreten • Erhaltungsphase: Patienten setzten die bis Woche 16 angewandte topische Hintergrundtherapie fort (einschließlich Reduzierung oder vollständiges Absetzen, falls zutreffend). Anpassungen nach ärztlicher Maßgabe basierend auf dem klinischen Ansprechen waren während der gesamten Erhaltungsphase möglich.
		Rescue-Therapie	Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie – außer während des Run-in – verschrieben werden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der atopischen Dermatitis) notwendig war. Die Rescue-Therapien sind Therapie-Optionen, die die atopische Dermatitis direkt behandeln (zugelassen oder Standardtherapie) und schließen topische und systemische Therapien ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Therapien waren möglich: <ul style="list-style-type: none"> ○ stärker wirksame TCS (entsprechend Klasse I-II nach US-Klassifikation) ○ orale Kortikosteroide ○ Biologika (inkl. Biosimilars) ○ systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren ○ Phototherapie • Die Rescue-Therapie sollte möglichst nicht während der ersten 2 Wochen nach Baseline eingesetzt werden, um eine minimale Exposition der Studienmedikation mit der Hintergrundtherapie zu ermöglichen. • Wenn möglich, sollte der Prüfarzt zunächst topische Arzneimittel als Rescue-Therapie einsetzen. • Beim Einsatz von topischen Therapien oder Phototherapie als Rescue-Therapie sollte die Studienbehandlung fortgesetzt werden, sofern kein Sicherheitsrisiko bestand. • Beim Einsatz von systemische Rescue-Therapien musste die Studienmedikation dauerhaft beendet werden.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungs-zeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Das Studienpersonal wurde vor Beginn der Studie hinsichtlich der Erkrankung, den SOP, des Protokolls und studienspezifischen Prozeduren trainiert. Patienten wurden hinsichtlich der Bearbeitung der PRO-Instrumente angeleitet.</p> <p>Auswertungen, die durch den Prüfarzt oder einen berechtigten Vertreter erhoben wurden (IGA, EASI, BSA, SCORAD), sollten wenn möglich immer durch die gleiche Person erfolgen.</p> <p>Die beiden primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation der Patienten mit Baseline-PP-NRS ≥ 7 ausgewertet.</p> <p>Für alle Endpunkte gelten folgende Zeitentsprechungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline = Tag 1: Visite 2 • Woche 4: Visite 3 • Woche 8: Visite 4 • Woche 12: Visite 5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Woche 16: Visite 6 • Woche 20: Visite 7 • Woche 24: Visite 8 • Woche 28: Visite 9 • Woche 32: Visite 10 • Woche 36: Visite 11 • Woche 40: Visite 12 • Woche 44: Visite 13 • Woche 48: Visite 14 • Follow-up: 12 Wochen nach der letzten Injektion <p>Co-primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA (definiert als IGA 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit EASI-75 (≥ 75 % Verbesserung des EASI gegenüber Baseline-Wert) zu Woche 16 <p>Wichtigste sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit EASI-75 <u>und</u> Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit IGA-Behandlungserfolg <u>und</u> Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 gegenüber Baseline <p>Sekundäre Endpunkte der Induktionsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit IGA-Behandlungserfolg zu jeder Visite bis Woche 16 • Änderung von Baseline im EASI zu jeder Visite bis Woche 16 • Anteil an Patienten mit EASI-50, EASI-75 und EASI-90 zu jeder Visite bis Woche 16 • Änderung von Baseline im PP-NRS zu jeder Visite bis Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 8 und 12 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 1, 2, 8 und 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der AP-NRS ≥ 4 zu jeder Visite bis Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit einem AP-NRS-Wert < 2 zu jeder Visite bis Woche 16 • Anteil von Patienten mit EASI-75 <u>und</u> einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu jeder Visite bis Woche 12 gegenüber Baseline • Anteil an Patienten mit IGA-Behandlungserfolg <u>und</u> Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu jeder Visite bis Woche 12 gegenüber Baseline • Änderung der prozentualen betroffenen Körperoberfläche von Baseline zu jeder Visite bis Woche 16 • Änderung von Baseline im SCORAD und seinen Komponenten zu jeder Visite bis Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu jeder Visite bis Woche 12 gegenüber Baseline • Änderung von Baseline für Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, Wachsein nach Schlafbeginn [WASO], Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis, Anzahl der WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis) von Woche 2 bis Woche 16 • Änderung von Baseline hinsichtlich der mit atopischer Dermatitis assoziierten Schmerz-Frequenz bis Woche 16 • Änderung von Baseline hinsichtlich der mit atopischer Dermatitis assoziierten Schmerz-Intensität bis Woche 16 • Anteil an Patienten, die eine geringe Krankheitsaktivität (abgeheilt, fast abgeheilt oder mild entsprechend PGAD) berichten, zu jeder Visite bis Woche 16 • Anteil an Patienten, die mit der Studienbehandlung zufrieden sind (gut, sehr gut oder exzellent nach PGAT) zu jeder Visite bis Woche 16 • Änderung von Baseline in Einzelkomponenten des EASI (gemittelt über die Körperregionen) zu jeder Visite bis zu Woche 16 • Anzahl der Tage ohne topische Therapie für die atopische Dermatitis während der Induktionsphase (Tag 1 bis Woche 16) • Inzidenz des Gebrauchs einer topischen Rescue-Therapie zu jeder Visite bis Woche 16 • Inzidenz der Phototherapie oder systemischen Rescue-Therapie zu jeder Visite bis Woche 16 • Änderung von Baseline hinsichtlich des Anteils Pruritus-freier Tage (basierend auf PP-NRS = 0/1) bis Woche 16 • Änderung von Baseline hinsichtlich des Anteils Pruritus-freier Tage (basierend auf AP-NRS = 0/1) bis Woche 16 • Änderung von Baseline im DLQI- bzw. cDLQI-Gesamtwert bis Woche 16 • Änderung von Baseline bis Woche 16 im POEM-Gesamtwert • Änderung von Baseline bis Woche 16 im HADS je Subskala (d. h. Depression und Angst) • Änderung von Baseline bis Woche 16 im WPAI:AD für jede Subskala (d. h. Arbeit, Produktivität und Beeinträchtigung von Aktivitäten)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Baseline bis Woche 16 im EQ-5D-5L • Änderung von Baseline bis Woche 16 in PIQ-T-Wert Kratzen • Änderung von Baseline bis Woche 16 in PIQ-T-Wert Interferenz <p>Sekundäre Endpunkte in der Erhaltungsphase</p> <p>In der Erhaltungsphase wurden die gleichen Instrumente wie in der Induktionsphase erhoben und Endpunkte mit der gleichen Operationalisierung erfasst. Als Baseline diente dabei der jeweilige Wert zu Woche 16. Teilweise wurden die Endpunkte nur für eine Subgruppe von Patienten – die zu Woche 16 eine Verbesserung im entsprechenden Endpunkt zeigten – ausgewertet.</p> <p>Des Weiteren wurde der Anteil an Patienten mit einem Rückfall (Verschlechterung der atopischen Dermatitis, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Rescue-Therapie nötig machte, d. h. eine klinisch signifikante Verschlechterung von Zeichen/Symptomen der atopischen Dermatitis) und die Zeit bis zum ersten Rückfall ermittelt.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schwere von UE, inkl. UESI, TEAE und SUE <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik: Nemolizumab-Serumkonzentrationen • Immunogenität: ADA-Konzentrationen <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Erhebung von Screening bis Woche 16, danach zu Woche 24, 32, 40 und 48: <ul style="list-style-type: none"> ○ PP-NRS und AP-NRS ○ SD-NRS ○ Sleep Diary • Erhebungen zu Baseline sowie Woche 8, 16, 32 und 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ DLQI bzw. cDLQI ○ HADS ○ EQ-5D ○ POEM ○ PIQ ○ WPAI:AD ○ mit atopischer Dermatitis assoziierte Schmerz-Intensität und Frequenz ○ PGAD ○ PGAT (nicht zu Baseline) • kontinuierliche Erhebung von Screening bis Woche 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ Nutzung topischer Therapien • Erhebung zu allen geplanten Visiten bis Woche 48: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI ○ IGA ○ BSA ○ SCORAD • Erhebung zu Baseline sowie Woche 8 und 16 <ul style="list-style-type: none"> ○ PCS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ PGIS-P, PGIS-SD ○ PGIC-P, PGIC-SD (nicht zu Baseline) ● Erhebung zu allen geplanten Visiten bis Follow-up <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebungen zur Sicherheit <p>Sonstige Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vor Durchführung jeglicher studienbezogenen Maßnahmen war das schriftliche Einverständnis notwendig. Zu jeder Visite wurden die Untersuchungen/Prozeduren in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten-berichtete Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen 2. Untersuchungen durch den Prüfarzt (inkl. Wirksamkeit und Sicherheit); EKG erfolgte vor Messung der Vitalzeichen und Blutentnahme 3. Probennahme für Laboruntersuchungen 4. Probennahme für korrelative Untersuchungen (PK, ADA, PD, und optionale DNA-Analysen) 5. Verabreichung der Studienmedikation ● Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, wurden gebeten weiterhin an der Studie teilzunehmen und zu den Untersuchungen zu erscheinen, sowie eine <i>Early-Termination-Visite</i> und ein Follow-up 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation wahrzunehmen. ● Da Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, in den Analysen als Non-Responder gezählt wurden, sollten die Untersuchungen zur Wirksamkeit vor dem Beginn der Rescue-Therapie erfolgen. Patienten, die zwischen den Visiten eine Rescue-Therapie benötigten, sollten zu einer ungeplanten Visite zur Untersuchung ins Studienzentrum kommen, bevor die Rescue-Therapie begann. ● Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden für die Teilnahme in der LTE-Studie in Betracht gezogen, sollten aber weiterhin bis Woche 16 (bzw. bis Woche 32 in der Erhaltungsphase) an den Untersuchungen teilnehmen. Nach Woche 32 war keine Wartezeit notwendig. ● Patienten, die die Teilnahme an der LTE-Studie ablehnten oder nicht geeignet waren, sollten die Follow-up-Visite 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation wahrnehmen. Ein Follow-up war nicht nötig für die Patienten, die in die LTE-Studie eingeschlossen wurden (da das primäre Ziel dieser Studie die Langzeitsicherheit war). ● Patienten sollten an die Einhaltung des Studienplans erinnert werden; ungeplante Visiten waren definiert als Visiten zur Wiederholung von abnormalen Laborergebnissen, Nachverfolgung von UE oder zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten für Patienten, die zwischen den regulären Visiten eine Rescue-Therapie benötigten; Visiten außerhalb des zur Visite gehörigen Analysezeitraums gelten nicht als ungeplante Visiten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Folgende relevante Protokolländerungen wurden nach Studienbeginn hinsichtlich der Zielkriterien vorgenommen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Amendment zum 03.10.2019 (global): <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung Schlafmessungen zur Klarstellung des sekundären Endpunkts (Erfassung durch Schlaftagebuch) ○ Ergänzung sekundäre Endpunkte (Inzidenz topische Rescue-Therapie, Phototherapie oder systemische Rescue-Therapie) ○ Korrektur und Klarstellung des Untersuchungsplans ○ Klarstellung zur Erfassung des SCORAD im eCRF ○ Klarstellung, dass nur Verschlechterung (keine neuen Episoden) einer chronischen Krankheit als UE betrachtet wurden und dass nur TEAE, die die UESI-Definition erfüllen als solche dokumentiert werden ○ Update der statistischen Analysen und Analyse-Populationen ○ Ergänzung der Anleitung zur POEM-Auswertung • Amendment zum 27.02.2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung, dass der PROMIS-Juckreiz-Fragebogen in den Ländern verwendet werden sollte, in denen eine validierte Version in lokaler Sprache vorlag • Amendment zum 29.05.2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Update der statistischen Methoden auf Anfrage regulatorischer Behörden ○ Korrektur des sekundären Ziels, um die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie für bis zu 32 Wochen darzustellen ○ Klarstellung zur Erhebung (inkl. Zeitpunkten) der PRO zu Schlaf und Pruritus ○ Update zur Erfassung von Hypersensitivitätsreaktionen ○ Klarstellung, dass der PROMIS-Juckreiz-Fragebogen in den Ländern verwendet werden sollte, in denen eine validierte Version in lokaler Sprache vorlag ○ Update UESI: Ergänzung COVID-19 ○ Update zu ärztlichen Untersuchungen und PD-Probennahme ○ Ergänzung von Details zum Probenvolumen der Blutproben ○ Klarstellung, dass Jugendliche optional an den Patienten-Interviews teilnehmen konnten ○ Anpassung der Patienten-Interview-Anleitung, um die Schlafqualität besser zu erfassen <p>Der SAP (Version 1 vom 09.11.2022) wurde nicht geändert.</p> <p>Gegenüber dem Protokoll wurde zur Auswertung folgende Anpassung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden Begleitbehandlungen als Medikation/Therapien definiert, die nach der ersten Injektion der Studienmedikation begonnen oder gestoppt wurden oder weiterliefen. Im Protokoll wurden Begleitbehandlungen als jede Therapie während der Studie definiert (d. h. von der Screening-Visite bis zum Ende der Studie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gegenüber dem SAP wurden bei der Auswertung Anpassungen hinsichtlich der PK-Population und Laboranalysen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um eine 90%ige Power bei einem Signifikanzlevel von 2,5 % für beide co-primären Endpunkte zu erreichen, wären 270 Patienten (180 Nemolizumab, 90 Placebo) zu randomisieren gewesen, um die folgenden Unterschiede zu nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IGA-Behandlungserfolg: einen Unterschied von 18 %, wobei ein IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 von 30 % im Nemolizumabarm und von 12 % im Kontrollarm angenommen wurde • EASI-75-Response: einen Unterschied von 30 %, wobei eine EASI-75-Response zu Woche 16 von 49 % im Nemolizumabarm und von 19 % im Kontrollarm angenommen wurde <p>Um eine ausreichende Exposition mit Nemolizumab und einen ausreichenden Umfang der Sicherheitsdaten zu gewährleisten, wurde die Fallzahl auf 750 Patienten erhöht, die 2:1 in die Behandlungsarme randomisiert wurden. Diese Fallzahl ermöglichte > 99 % Power zum Nachweis der Behandlungsdifferenz für die beiden co-primären Endpunkte zum Signifikanzlevel von 2,5 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives System (<i>Interactive Response Technology</i> , IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	<p>Für die Induktionsphase erfolgte die Randomisierung 2:1 (Nemolizumab : Placebo). Eine Stratifizierung erfolgte nach Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) und Pruritus-Schwere (PP-NRS < 7 vs. ≥ 7) zu Baseline.</p> <p>Patienten, die initial in den Nemolizumabarm randomisiert wurden und in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen (IGA 0/1 oder EASI-75 zu Woche 16) erreicht hatten, wurden über IRT für die Erhaltungsphase 1:1:1 re-randomisiert (Nemolizumab Q4W, Nemolizumab Q8W oder Placebo).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Zuteilung mittels IRT. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet. Das Studienpersonal inkl. die Personen, die die Studienmedikation vorbereiteten, hatten keinen Zugang zu Informationen zur Zuteilung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zur Randomisierungsliste erfolgte mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Die Verblindung erfolgte durch die Zuteilung der Behandlung mittels IRT. Erläuterungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede zwischen den unvorbereiteten Studienmedikationen hätten die Verblindung gefährden können, daher erfolgte die Rekonstitution durch spezielle Personen (siehe Item 11b). • Ergebnisse der PK- und ADA-Untersuchungen hätten die Verblindung ebenfalls gefährden können – die Labormitarbeiter gaben daher keinerlei Informationen zu den analysierten Serumproben an den Sponsor, CRO oder das Studienpersonal weiter; die Ergebnisse wurden nach Database Lock vom bioanalytischen Labor freigegeben • Eine Aufhebung der Verblindung individueller Behandlungscodes war in medizinischen Notfällen über das IRT möglich. • Randomisierungscodes wurden den Studienzentren erst nach Finalisierung des CSR zugänglich gemacht. • Das Prozedere der Entblindung ist in der IDMC-Charta spezifiziert, um zu gewährleisten, dass die Zuordnung der Behandlung bis zum finalen Database Lock für alle Personen der direkten Studiendurchführung oder des Managements verblindet blieb.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nach der kompletten Rekonstitution (ca. 10 Minuten) waren die Studienmedikationen nicht zu unterscheiden, jedoch konnten Unterschiede zwischen den Studienmedikationen während der Rekonstitution offenbar werden. Während der Studie bereitete daher ein Pharmazeut oder eine qualifizierte Person die Studienmedikationen vor (inkl. Bestätigung der kompletten Rekonstitution), und lieferte diese dann zur Injektion an das Studienpersonal. Die vorbereitende Person war in keinerlei Studienuntersuchungen involviert und besprach keinerlei Informationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hinsichtlich der Rekonstitution mit dem Studienpersonal oder dem Patienten bzw. Sorgeberechtigten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen</p> <p>ITT-Population: alle randomisierten Patienten → Auswertung aller primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach der Behandlung und Stratifizierung entsprechend der Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population für die Erhaltungsphase: alle Patienten, die nach der Induktionsphase re-randomisiert wurden <p>Safety-Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben → Auswertung aller Sicherheitsendpunkte nach der Behandlung, die die Patienten tatsächlich erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Safety</i>-Population für die Erhaltungsphase: nur Patienten der ITT-Population, die in der Erhaltungsphase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben <p>PP-Population: Patienten der ITT-Population, die keine wesentliche Protokollabweichung hatten, die einen signifikanten Effekt auf die Wirksamkeit der Studienmedikation hätte haben können → Auswertung primäre und wichtigste sekundäre Endpunkte nach der randomisierten Behandlung</p> <p>Des Weiteren wurden Patientengruppen zu <i>Enrolled</i>, <i>Enrolled-Safety</i>, PK (auch für Erhaltungsphase und <i>Enrolled</i>) und PD ausgewertet.</p> <p>Estimand:</p> <p>Folgende <i>Intercurrent Events</i> und Strategien waren festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: <i>Treatment Policy</i>, d. h. Verwendung der beobachteten Werte nach Abbruch der Behandlung • Rescue-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Composite Strategy</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für binäre Endpunkte: Wertung der Patienten zu oder nach der Rescue-Therapie als Non-Responder ▪ für Tagebuch-Daten, wenn der Patient die Rescue-Therapie innerhalb des zur Visite gehörigen Analysezeitraums erhielt: Verwendung des schlechtesten möglichen Wert als Wochendurchschnitt zu oder nach der Visite ○ <i>Hypothetical Strategy</i> (für MMRM) <ul style="list-style-type: none"> ▪ für kontinuierliche Endpunkte: Wertung zu oder nach der Rescue-Therapie als fehlende Daten ▪ für Tagebuch-Daten, wenn der Patient die Rescue-Therapie innerhalb des zur Visite gehörigen Analysezeitraums erhielt: der Wochendurchschnitt zu oder nach der Rescue-Therapie wird als fehlender Wert angesehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Statistische Analysen der Endpunkte</p> <p>Generelle Überlegungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • sofern nicht anders spezifiziert, wurden 2-seitige statistische Tests zum Signifikanzlevel von 5 % durchgeführt (Darstellung 2-seitiges 95%-KI) • sofern nicht anders spezifiziert, wurden für kontinuierliche Variablen Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, SD, Median, Q1, Q3, Minimum, Maximum nach Behandlungsarm und Visite ausgewertet und für binäre Variablen Häufigkeit und Anteil von Patienten pro Kategorie nach Behandlungsarm und Visite ausgewertet • bei Abbruch der Studienbehandlung galt jeweils als Definitionen für die Induktionsphase bzw. Erhaltungsphase: Zeit bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation oder das Datum der <i>early termination</i>, je nachdem, was früher eintrat • als Baseline-Wert für die Induktionsphase wurde der letzte verfügbare valide Wert vor der ersten Injektion der Studienbehandlung verwendet; für Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Studienmedikation erhalten haben, gilt der letzte Wert vor der Randomisierung • als Baseline-Wert für die Erhaltungsphase wurden die Daten zu Woche 16 herangezogen; wenn Werte zu Woche 16 für re-randomisierte Patienten fehlen, wurde der letzte valide nicht-fehlende Wert der Induktionsphase (d. h. vor der Gabe der Studienmedikation für die Erhaltungsphase) verwendet • Für Tagebuch-Daten (z. B. PP-NRS, SD-NRS) wurden die wöchentlichen anteiligen Durchschnittswerte der nicht-fehlenden Werte der 7 Tage als Baseline-Wert verwendet; mindestens 4 von 7 Werten waren für die Berechnung notwendig <p>Umgang mit fehlenden Werten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umgang mit Daten nach Rescue-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ alle Wirksamkeitsdaten zu oder nach Beginn einer Rescue-Therapie wurden als „nicht auswertbare Daten“ betrachtet; für die Analyse wurden die Daten durch den schlechtesten möglichen Wert des Endpunkts ersetzt und wurden als Therapieversagen gezählt (außer für die OC-Analyse, siehe Item 12b) ○ für Tagebuch-Daten: wenn der Patient die Rescue-Therapie innerhalb des zur Visite gehörigen Analysezeitraums erhielt, wurde der Patient als Therapieversagen behandelt (außer für OC-Analyse), und der Wochendurchschnitt wird imputiert als schlechtest möglicher Wert • Kontinuierliche Endpunkte während der Induktionstherapie: MI unter MAR-Annahme und MMRM; Endpunkte zur Lebensqualität wurden ggf. mittels LOCF imputiert, wenn anwendbar • binäre Endpunkte: alle fehlenden Werte werden als Non-Responder gewertet; Sensitivitätsanalyse siehe Item 12b

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Statistische Auswertung</p> <p>Die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte wurden für die ITT-Population und die Patienten mit Baseline PP-NRS ≥ 7-Population ausgewertet.</p> <p>Die primäre Schlussfolgerung für alle Wirksamkeitsanalysen basiert auf der ITT-Population zu Woche 16. Die Analyse der PP-Population erfolgte supportiv für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte.</p> <p>Primäre und wichtigste sekundäre Endpunkte</p> <p>Die beiden co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH), adjustiert für die randomisierten Stratifizierungsvariablen (IGA-Schwere 3 vs. 4 und PP-NRS < 7 vs. ≥ 7 für die ITT-Population und nur IGA-Schwere für die Patienten mit Baseline-PP-NRS ≥ 7) analysiert, um den Anteil der Patienten mit Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen (zweiseitiges Signifikanzlevel 2,5 %).</p> <p>Alle Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 werden als Non-Responder behandelt. Ergebnisse nach Rescue-Therapie werden als Non-Responder behandelt.</p> <p>Multiplizitätsanpassung</p> <p>Der primär interessierende Vergleich ist Nemolizumab 30 mg gegenüber Placebo für die co-primären Endpunkte in der ITT-Population und den Patienten mit Baseline-PP-NRS ≥ 7. Zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers zum Signifikanzlevel von 5 % wurde ein serieller Gatekeeping-Ansatz gewählt. Die co-primären Endpunkte wurden zum Signifikanzlevel von 2,5 % getestet. Wenn beide Endpunkte dabei signifikant waren, wurden die wichtigsten sekundären Endpunkte sequentiell entsprechend einer präspezifizierten hierarchischen Reihenfolge für beide Populationen getestet. Die Vergleiche für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden sequentiell durchgeführt und gestoppt, wenn keine Signifikanz mehr gefunden wurde.</p> <p>Wenn $p < 2,5$ % für alle Endpunkte (co-primäre und wichtigste sekundäre) in mindestens einer Population war, dann wurde 2,5 % zur Testung der anderen Population zum Signifikanzlevel von 5 % recycelt.</p> <p>Für die anderen sekundären Endpunkte erfolgte keine Multiplizitätsanpassung.</p> <p>Sekundäre Endpunkte der Induktionsphase:</p> <p>Sekundäre Endpunkte der Induktionsphase wurden für die beiden Populationen Baseline-PP-NRS ≥ 4 und Baseline-PP-NRS ≥ 7 analysiert. Binäre Endpunkte wurden mit der gleichen Methodik wie die primären Endpunkte mit Non-Responder-Imputation analysiert. Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren als Faktoren und – wenn zutreffend – den entsprechenden Baseline-Werten als Covariaten ausgewertet. Fehlende Werte wurden durch MI unter der MAR-Annahme imputiert. Zusätzlich wurden EASI, PP-NRS, BSA und SCORAD mittels MMRM mit den Termen Behandlungsarm, Stratifizierungsfaktoren, geeigneten Baseline-Werten, Visite und Interaktionen zwischen Baselinewert und Visite und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																		
		<p>Behandlungsarm mit Visite analysiert. Die Kenward-Roger Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. Des Weiteren wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, um die <i>within-patient</i> Fehler in der Analyse zu modellieren. Wenn es nicht möglich war, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix zu schätzen, wurde eine <i>compound-symmetry</i>-Kovarianzmatrix verwendet. Ein linearer Kontrast wurde im Rahmen der MMRM verwendet, um den Unterschied zwischen Nemolizumab und Placebo zu schätzen.</p> <p>Schlaf-Tagebuch, Schmerz-Frequenz und -Intensität, Anzahl der Tage ohne topische Rescue-Therapie, Inzidenz der Therapie, Pruritus-freie Tage und WPAI:AD wurden deskriptiv ausgewertet (ohne Imputation).</p> <p>Übersicht der Auswertemethoden:</p> <table border="1" data-bbox="564 734 1398 1800"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 734 1023 770">Endpunkte der Induktionsphase</th> <th data-bbox="1023 734 1398 770">Analysemethode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 770 1023 806">EASI</td> <td data-bbox="1023 770 1398 806">ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 806 1023 842">PP-NRS</td> <td data-bbox="1023 806 1398 842">ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 842 1023 878">BSA</td> <td data-bbox="1023 842 1398 878">ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 878 1023 913">SCORAD</td> <td data-bbox="1023 878 1398 913">ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 913 1023 949">EASI- oder SCORAD-Komponenten</td> <td data-bbox="1023 913 1398 949">MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 949 1023 985">SD-NRS</td> <td data-bbox="1023 949 1398 985">MMRM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 985 1023 1021">DLQI/cDLQI</td> <td data-bbox="1023 985 1398 1021">ANCOVA mit MI-MAR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1021 1023 1057">POEM</td> <td data-bbox="1023 1021 1398 1057">ANCOVA mit MI-MAR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1057 1023 1093">HADS je Subskala</td> <td data-bbox="1023 1057 1398 1093">ANCOVA mit MI-MAR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1093 1023 1128">WPAI:AD je Subskala</td> <td data-bbox="1023 1093 1398 1128">Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1128 1023 1164">EQ-5D</td> <td data-bbox="1023 1128 1398 1164">ANCOVA mit MI-MAR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1164 1023 1200">PIQ-T-Wert: Kratzen/Interferenz</td> <td data-bbox="1023 1164 1398 1200">ANCOVA mit MI-MAR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1200 1023 1563">Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis, Anzahl der WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis)</td> <td data-bbox="1023 1200 1398 1563">Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1563 1023 1599">Schmerz-Frequenz/Intensität</td> <td data-bbox="1023 1563 1398 1599">Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1599 1023 1635">Anzahl der Tage ohne topische Therapie für die atopische Dermatitis</td> <td data-bbox="1023 1599 1398 1635">Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1635 1023 1671">Pruritus-freie Tage (basierend auf PP-NRS/AP-NRS)</td> <td data-bbox="1023 1635 1398 1671">Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="564 1845 1050 1877">Sekundäre Endpunkte der Erhaltungsphase</p> <p data-bbox="564 1886 1289 1944">Alle sekundären Endpunkte der Erhaltungsphase wurden deskriptiv zusammengefasst.</p>	Endpunkte der Induktionsphase	Analysemethode	EASI	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	PP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	BSA	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	SCORAD	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	EASI- oder SCORAD-Komponenten	MMRM	SD-NRS	MMRM	DLQI/cDLQI	ANCOVA mit MI-MAR	POEM	ANCOVA mit MI-MAR	HADS je Subskala	ANCOVA mit MI-MAR	WPAI:AD je Subskala	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten	EQ-5D	ANCOVA mit MI-MAR	PIQ-T-Wert: Kratzen/Interferenz	ANCOVA mit MI-MAR	Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis, Anzahl der WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten	Schmerz-Frequenz/Intensität	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten	Anzahl der Tage ohne topische Therapie für die atopische Dermatitis	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten	Pruritus-freie Tage (basierend auf PP-NRS/AP-NRS)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten
Endpunkte der Induktionsphase	Analysemethode																																			
EASI	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																																			
PP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																																			
BSA	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																																			
SCORAD	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																																			
EASI- oder SCORAD-Komponenten	MMRM																																			
SD-NRS	MMRM																																			
DLQI/cDLQI	ANCOVA mit MI-MAR																																			
POEM	ANCOVA mit MI-MAR																																			
HADS je Subskala	ANCOVA mit MI-MAR																																			
WPAI:AD je Subskala	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																																			
EQ-5D	ANCOVA mit MI-MAR																																			
PIQ-T-Wert: Kratzen/Interferenz	ANCOVA mit MI-MAR																																			
Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis, Anzahl der WASO in Verbindung mit atopischer Dermatitis)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																																			
Schmerz-Frequenz/Intensität	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																																			
Anzahl der Tage ohne topische Therapie für die atopische Dermatitis	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																																			
Pruritus-freie Tage (basierend auf PP-NRS/AP-NRS)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Zeit bis zum Rückfall wurde zusammengefasst und mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Alle Endpunkte der Erhaltungphase werden pro pivotaler Studie zusammengefasst und dann die gepoolten Daten der 2 pivotalen Phase-III-Studien – nach Abschluss der Studien – analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die beiden co-primären Endpunkte und für die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären Analysen zu testen. Folgende Analysen wurden für die ITT-Population und die Patienten mit Baseline-PP-NRS ≥ 7 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gleiche Analyse für die PP-Population • unadjustierter CMH-Test • Analysen für die ITT-Population: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipping-Point-Analyse: um die Robustheit der Non-Responder-Analyse zu prüfen, wurde eine Tipping-Point-Analyse durchgeführt, bei der Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder eingestuft wurden, für beide Behandlungsarme in aufeinanderfolgenden Schritten (Δ) als Responder eingestuft wurden; Der Wert des Δ, bei dem das Ergebnis der primären Analyse erstmalig keine statistische Signifikanz zeigt, repräsentiert den Tipping-Point ○ MI-Methode für fehlende Werte (oder bei Anwendung der Rescue Therapie) unter der Annahme, dass fehlende Werte als <i>missing-at-random</i> (MAR) vorliegen ○ LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte; Fehlende post-Baseline-Werte wurden fortgeschrieben mit dem letzten nicht-fehlenden post-Baseline-Wert; Baseline-Werte wurden nicht fortgeschrieben zum post-Baseline-Wert ○ OC-Analyse: es wurden keine Daten imputiert; für diese Analyse wurden die Daten zu oder nach einer Rescue-Therapie ausgewertet, wie sie beobachtet wurden (d. h. nicht als Non-Responder gewertet) ○ Tatsächliche Stratifizierung statt Stratum zu Randomisierung <p>Außer für die OC-Analyse wurden Untersuchungen zu oder nach einer Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet.</p> <p>Es erfolgten außerdem Sensitivitätsanalysen zur Auswertung des Einflusses von COVID-19.</p> <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männer / Frauen) • Altersgruppe (12 – 17 / 18 – 65 / > 65 Jahre) • Region (Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik) • Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere) • Baseline-IGA (3 / 4) • Baseline-PP-NRS (< 7 / ≥ 7) • vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit systemischer Therapie (ja / nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit biologischer Therapie (ja / nein) • vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren (ja / nein) • vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab (ja / nein) • vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis mit Ciclosporin (ja / nein) • Land (siehe Item 4b) <p>Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für die ITT-Population und Patienten mit Baseline-PP-NRS ≥ 7 für die co-primären und die wichtigsten sekundäre Endpunkte.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Induktionsphase:</p> <p>a) Total: 941; Nemolizumab: 620; Placebo: 321 b) Total: 937; Nemolizumab: 616; Placebo: 321 c) Total: 941; Nemolizumab: 620; Placebo: 321</p> <p>Erhaltungsphase*:</p> <p>a) Total: 272; Nemolizumab 30 mg Q4W: 90; Nemolizumab 30 mg Q8W: 91; Placebo: 91 b) Total: 272; Nemolizumab 30 mg Q4W: 90; Nemolizumab 30 mg Q8W: 91; Placebo: 91 c) Total: 272; Nemolizumab 30 mg Q4W: 90; Nemolizumab 30 mg Q8W: 91; Placebo: 91</p> <p>* 100 Patienten aus dem initialen Kontrollarm wurden bei der Re-Randomisierung Placebo zugeordnet. Diese sind jedoch nicht Teil der ITT-Population.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Es wurden 1333 Patienten gescreent. Davon erfüllten 392 die Einschlusskriterien nicht, und 941 Patienten wurden randomisiert. 616 Patienten im Interventionsarm und alle 321 Patienten im Kontrollarm erhielten mindestens einmal die Studienmedikation.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, und die Gründe für diese Therapieabbrüche sind im Flow-Chart in Abbildung 4-7 angegeben.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	<p>Studienbeginn: 09.08.2019 (erster Patient randomisiert)</p> <p>Studienende: 11.08.2022 (letzte Visite des letzten Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete nach Ablauf der geplanten Studiendauer.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen mit Langform sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

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

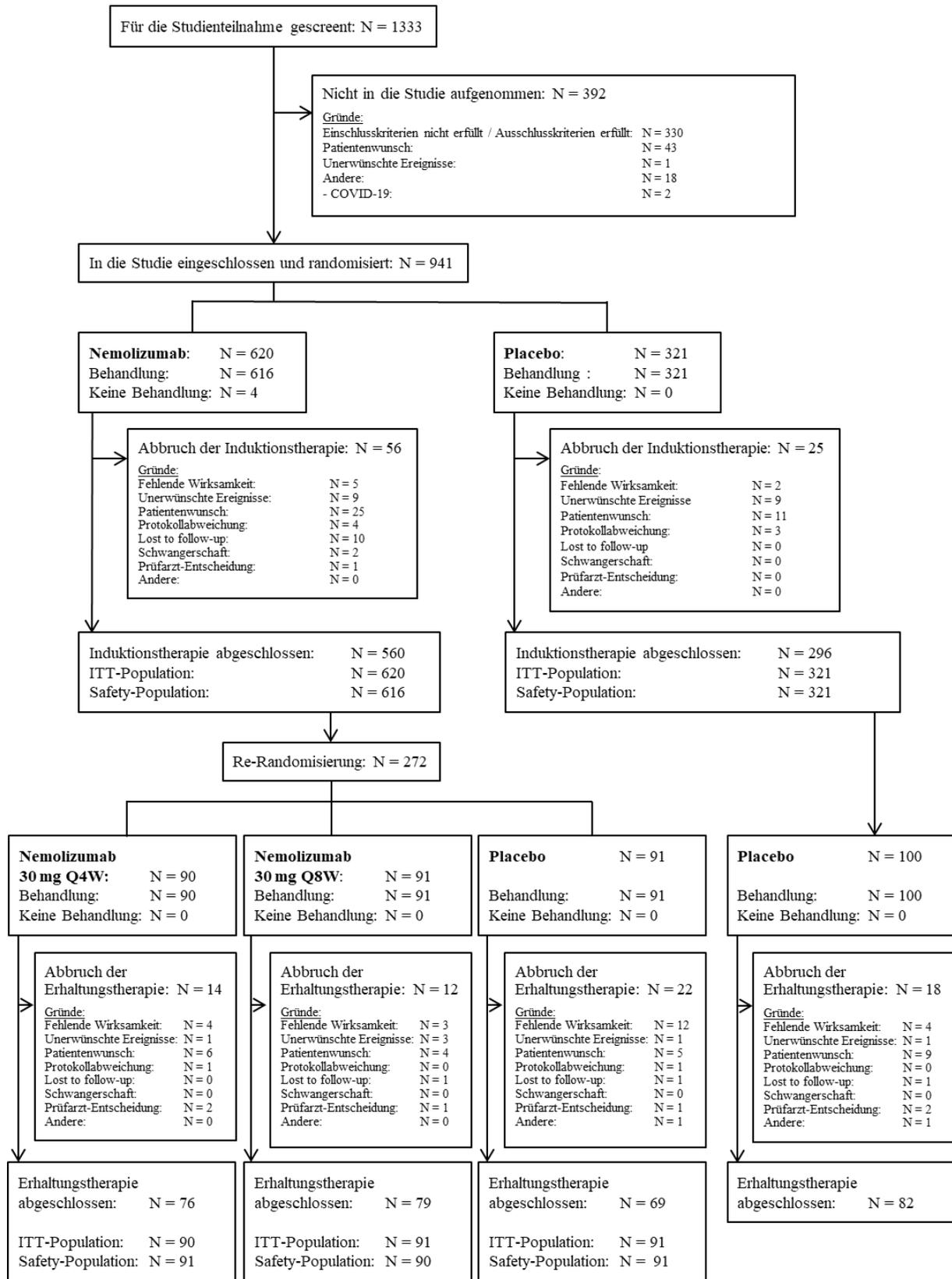


Abbildung 4-7: Flow-Chart für ARCADIA 1

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCADIA 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Siehe ARCADIA 1
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Siehe ARCADIA 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschluss-kriterien), mit Begründung	<p>Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 13.08.2019 (Studienbeginn).</p> <p>Es gibt 8 Versionen des Studienprotokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Version 1 vom 29.01.2019 (Original) • Version 2 vom 13.05.2019 • Version 3 vom 03.10.2019 • Version 4 vom 23.01.2020 • Version 5 vom 27.02.2020 • Version 6 vom 01.06.2020 • Version 6 Ukraine vom 09.02.2021 • Version 7 vom 07.04.2021 (diese Protokollversion wurde in keinem Land implementiert, stattdessen wurden die Änderungen über ein Memo vom 06.05.2021 an die Studienzentren kommuniziert) • Version 8 vom 04.11.2021 <p>Amendment 1 vom 13.05.2019 erfolgte vor Studienbeginn.</p> <p>Folgende relevanten Protokolländerungen wurden nach Studienbeginn vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment vom 03.10.2019 (global): <ul style="list-style-type: none"> ○ Erlaubnis für Prüfarzte zur Verschreibung topischer Hintergrundtherapien ○ Anpassung der Responder-Definition (IGA 0 oder 1 oder EASI-75 zu Woche 16) ○ Update und/oder Klarstellung von Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 2: Patientenakte oder andere Dokumente zur Bestätigung der Diagnose atopische Dermatitis für 2 Jahre nicht mehr notwendig ▪ Nr. 7a, 7b: Klassifikation der TCS-Wirkstärke nach US-Kriterien ○ Update von Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 7: Ausschluss Vorbehandlung mit SSRI und Cannabinoiden ▪ Nr. 12: Hypersensitivität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung Ausschlusskriterium Nr. 21: Alkohol- oder Substanzabhängigkeit ○ Korrektur, Anpassung und/oder Klarstellungen zur Studienmedikation inkl. Vorbereitung und Lagerungsbedingungen, Rescue-Therapie, Randomisierungsmethode ○ Korrektur zur Verblindung (Review partiell unverblindeter Daten durch IDMC) ● Amendment vom 27.02.2020: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zur Notfall-Entblindung durch den Prüfarzt ● Amendment vom 01.06.2020: <ul style="list-style-type: none"> ○ Update zur Beschreibung der Studienmedikation ○ Update, Klarstellung oder Erweiterung von Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nr. 2: schlecht kontrolliertes Asthma ▪ Nr. 4: Ausschluss bei speziellen Infektionen inkl. COVID-19 zu Baseline ▪ Nr. 7: Verkürzung des Zeitrahmens für Untersuchungs-Arzneimittel und Schlafmittel ▪ Nr. 9: Dupilumab Non-Responder ▪ Nr. 11: Erlaubnis eines kürzeren Zeitrahmens zwischen Behandlung und Studieneintritt bei bestimmten schon behandelten malignen Erkrankungen ▪ Nr. 17: Ausschluss von Patienten mit relevantem medizinischem oder psychologischem Zustand nach Screening, aber vor Baseline ▪ Nr. 20: Verkürzung der Ausschlusszeit für Patienten, die vorher in anderen Studien teilnahmen ▪ Nr. 21: Verkürzung der Ausschlusszeit für Patienten mit Substanz-Missbrauch in der Krankengeschichte ○ Update der Gründe für den Abbruch der Studienmedikation ○ Ergänzung von Anleitungen zum Abbruch der Studienmedikation während der COVID-19-Pandemie ● Amendment vom 04.11.2021: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung zu Ein- und Ausschlusskriterien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Siehe ARCADIA 1
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Randomisierung in 120 Studienzentren (Screening in 136 Studienzentren) in 11 Ländern: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Singapur, Ungarn, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Siehe ARCADIA 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Siehe ARCADIA 1
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende relevante Protokolländerungen wurden nach Studienbeginn hinsichtlich der Zielkriterien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment zum 03.10.2019 (global): <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung Schlafmessungen zur Klarstellung des sekundären Endpunkts (Erfassung durch Schlaftagebuch) ○ Ergänzung sekundäre Endpunkte (Inzidenz topische Rescue-Therapie, Phototherapie oder systemische Rescue-Therapie) ○ Korrektur und Klarstellung des Untersuchungsplans ○ Klarstellung zur Erfassung des SCORAD im eCRF ○ Klarstellung, dass nur Verschlechterung (keine neuen Episoden) einer chronischen Krankheit als UE betrachtet wurden und dass nur TEAE, die die UESI-Definition erfüllen als solche dokumentiert werden ○ Update der statistischen Analysen und Analyse-Populationen ○ Ergänzung der Anleitung zur POEM-Auswertung • Amendment zum 27.02.2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung, dass der PROMIS-Juckreiz-Fragebogen in den Ländern verwendet werden sollte, in denen eine validierte Version in lokaler Sprache vorlag • Amendment zum 01.06.2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Update der statistischen Methoden auf Anfrage regulatorischer Behörden ○ Korrektur des sekundären Ziels, um die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie für bis zu 32 Wochen darzustellen ○ Klarstellung zur Erhebung (inkl. Zeitpunkten) der PRO zu Schlaf und Pruritus ○ Update zur Erfassung von Hypersensitivitätsreaktionen ○ Entfernung der optionalen Patienteninterviews ○ Update UESI: Ergänzung COVID-19

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Update zu ärztlichen Untersuchungen und PD-Probennahme ○ Ergänzung von Details zum Probenvolumen der Blutproben <p>Der SAP (Version 1 vom 09.11.2022) wurde nicht geändert.</p> <p>Gegenüber dem Protokoll wurde zur Auswertung folgende Anpassung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden Begleitbehandlungen als Medikation/Therapien definiert, die nach der ersten Injektion der Studienmedikation begonnen oder gestoppt wurden oder weiterliefen. Im Protokoll wurden Begleitbehandlungen als jede Therapie während der Studie definiert (d. h. von der Screening-Visite bis zum Ende der Studie). <p>Gegenüber dem SAP wurden bei der Auswertung Anpassungen hinsichtlich der PK-Population und Laboranalysen vorgenommen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Siehe ARCADIA 1
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Siehe ARCADIA 1
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Siehe ARCADIA 1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe ARCADIA 1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Siehe ARCADIA 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Siehe ARCADIA 1
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?	Siehe ARCADIA 1
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe ARCADIA 1
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Siehe ARCADIA 1
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe ARCADIA 1
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Induktionsphase: a) Total: 787; Nemolizumab: 522; Placebo: 265 b) Total: 782; Nemolizumab: 519; Placebo: 263 c) Total: 787; Nemolizumab: 522; Placebo: 265 Erhaltungsphase*: a) Total: 235; Nemolizumab 30 mg Q4W: 79; Nemolizumab 30 mg Q8W: 78; Placebo: 78 b) Total: 233; Nemolizumab 30 mg Q4W: 78; Nemolizumab 30 mg Q8W: 78; Placebo: 77 c) Total: 235; Nemolizumab 30 mg Q4W: 79; Nemolizumab 30 mg Q8W: 78; Placebo: 78 * 85 Patienten aus dem initialen Kontrollarm wurden bei der Re-Randomisierung Placebo zugeordnet. Diese sind jedoch nicht Teil der ITT-Population.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 1071 Patienten gescreent. Davon erfüllten 284 die Einschlusskriterien nicht, und 787 Patienten wurden randomisiert. 519 Patienten im Interventionsarm und 263 Patienten im Kontrollarm erhielten mindestens einmal die Studienmedikation. Die Anzahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, und die Gründe für diese Therapieabbrüche sind im Flow-Chart in Abbildung 4-8 angegeben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 13.08.2019 (erster Patient randomisiert) Studienende: 26.09.2022 (letzte Visite des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete nach Ablauf der geplanten Studiendauer.

a: nach CONSORT 2010.

Alle Abkürzungen mit Langform sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

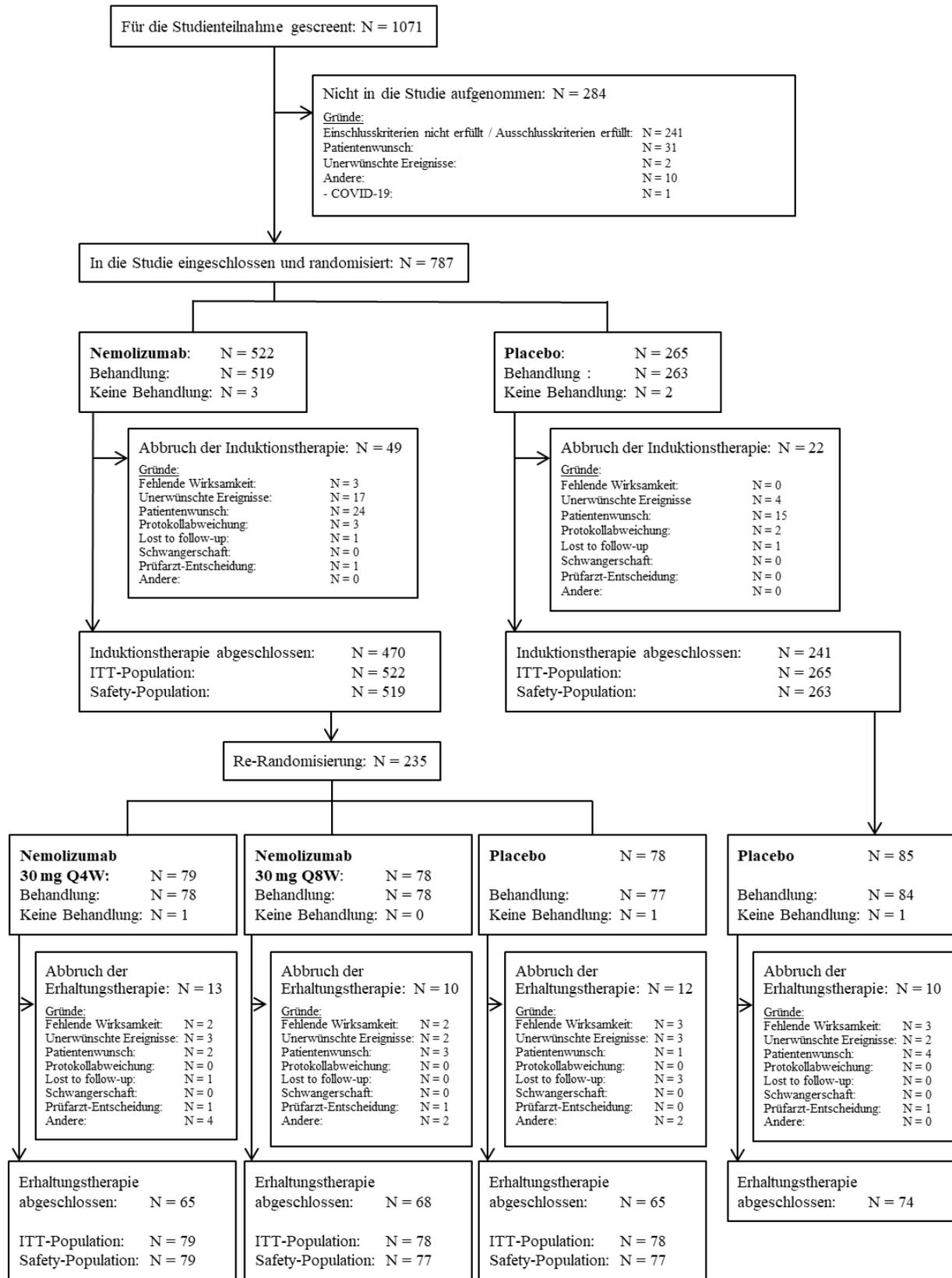


Abbildung 4-8: Flow-Chart für ARCADIA 2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2

Studie: ARCADIA 1 (RD.06.SRP.118161), ARCADIA 2 (RD.06.SRE.118169)

Da es sich um Studien mit identischem Studiendesign handelt, erfolgt die Beschreibung von Verzerrungsaspekten gemeinsam.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Galderma Research & Development (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.118161	CSR ARCADIA 1
Galderma Research & Development (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.118169	CSR ARCADIA 2

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Nach der kompletten Rekonstitution (ca. 10 Minuten) waren die Studienmedikationen nicht zu unterscheiden, jedoch konnten Unterschiede zwischen den Studienmedikationen während der Rekonstitution offenbar werden. Während der Studie bereitete daher ein Pharmazeut oder eine qualifizierte Person die Studienmedikationen vor (inkl. Bestätigung der kompletten Rekonstitution), und lieferte diese dann zur Injektion an das Studienpersonal. Die vorbereitende Person war in keinerlei Studienuntersuchungen involviert und besprach keinerlei Informationen hinsichtlich der Rekonstitution mit dem Studienpersonal oder dem Patienten bzw. Sorgeberechtigten. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Nach der kompletten Rekonstitution (ca. 10 Minuten) waren die Studienmedikationen nicht zu unterscheiden, jedoch konnten Unterschiede zwischen den Studienmedikationen während der Rekonstitution offenbar werden. Während der Studie bereitete daher ein Pharmazeut oder eine qualifizierte Person die Studienmedikationen vor (inkl. Bestätigung der kompletten Rekonstitution), und lieferte diese dann zur Injektion an das Studienpersonal. Die vorbereitende Person war in keinerlei Studienuntersuchungen involviert und besprach keinerlei Informationen hinsichtlich der Rekonstitution mit dem Studienpersonal oder dem Patienten bzw. Sorgeberechtigten. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme wurde mittels eines IRT-Systems realisiert. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Pruritus (PP-NRS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pruritus ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schlafstörungen (SD-NRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlafstörungen ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schmerz (Schmerz-NRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EASI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EASI ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: IGA**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt IGA ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: SCORAD**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SCORAD ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: POEM**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt POEM ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: HADS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HADS ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI bzw. cDLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten lagen jeweils bei über 90 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI bzw. cDLQI ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

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:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für ARCADIA 1 und ARCADIA 2 niedrig. Die Sicherheitsendpunkte wurde verblindet erhoben und auf Basis der Safety-Population adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Sicherheit ist somit als niedrig einzustufen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Im Folgenden sind die präspezifizierten Subgruppenanalysen aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2 als Forest Plots dargestellt.

Subgruppenanalysen ARCADIA 1:

IGA-Behandlungserfolg

- Abbildung 4-9 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-10 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

EASI-75

- Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

Verbesserung der PP-NRS ≥ 4

- Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 4: Land
- Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 4: Land
- Abbildung 4-25 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

- Abbildung 4-26 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-27 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-28 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land
- Abbildung 4-29 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-30 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-31 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-32 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

PP-NRS < 2

- Abbildung 4-33 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-34 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-35 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-36 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land
- Abbildung 4-37 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-38 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-39 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-40 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

Verbesserung der SD-NRS ≥ 4

- Abbildung 4-41 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-42 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-43 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-44 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

Subgruppenanalysen ARCADIA 2:**IGA-Behandlungserfolg**

- Abbildung 4-45 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

- Abbildung 4-46 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-47 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-48 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

EASI-75

- Abbildung 4-49 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-50 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-51 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-52 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

Verbesserung der PP-NRS ≥ 4

- Abbildung 4-53 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-54 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-55 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-56 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 4: Land
- Abbildung 4-57 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-58 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-59 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-60 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 4: Land
- Abbildung 4-61 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-62 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-63 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-64 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land
- Abbildung 4-65 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-66 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-67 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

- Abbildung 4-68 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

PP-NRS < 2

- Abbildung 4-69 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-70 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-71 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-72 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land
- Abbildung 4-73 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-74 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-75 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-76 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

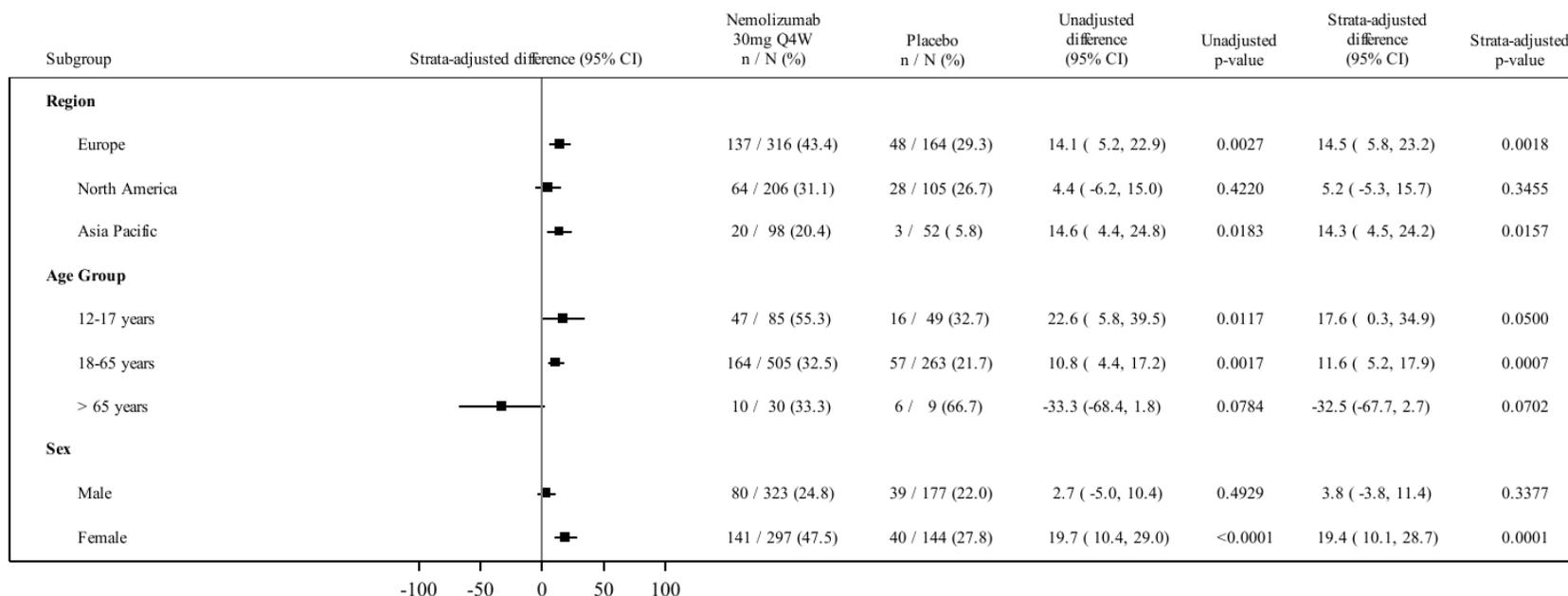
Verbesserung der SD-NRS ≥ 4

- Abbildung 4-77 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht
- Abbildung 4-78 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS
- Abbildung 4-79 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis
- Abbildung 4-80 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



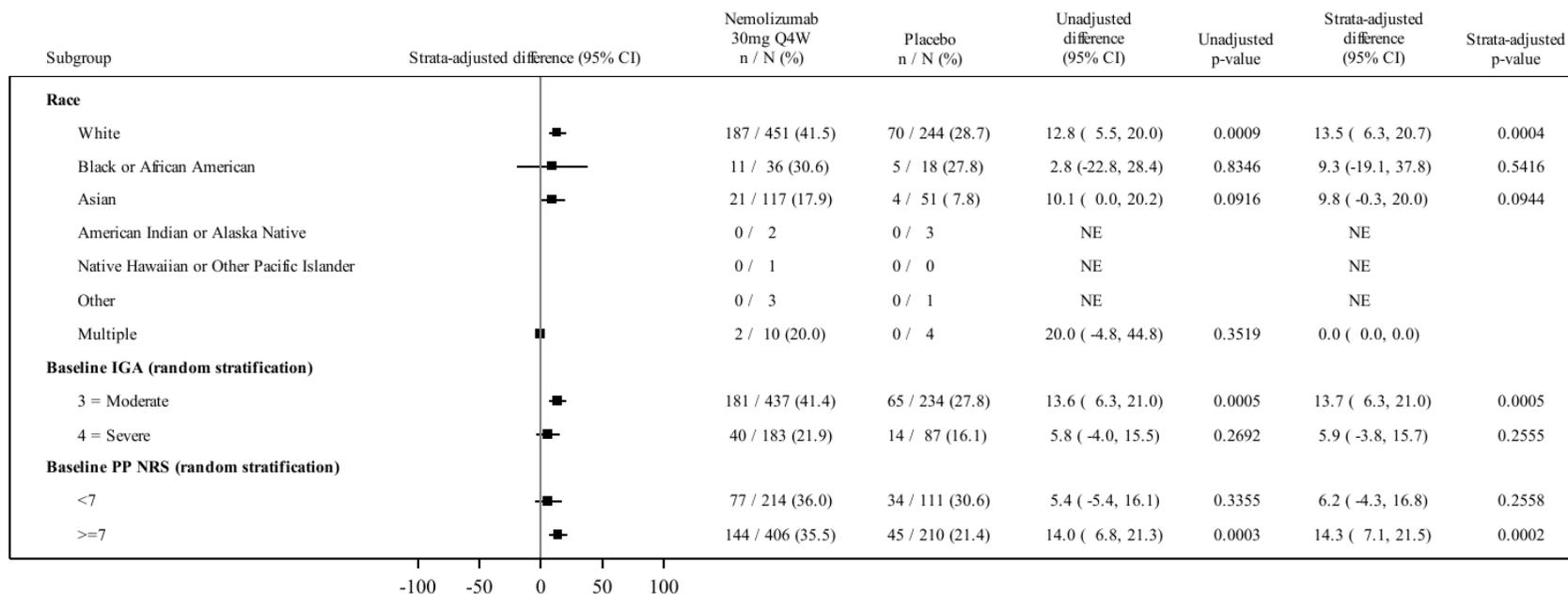
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-9 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



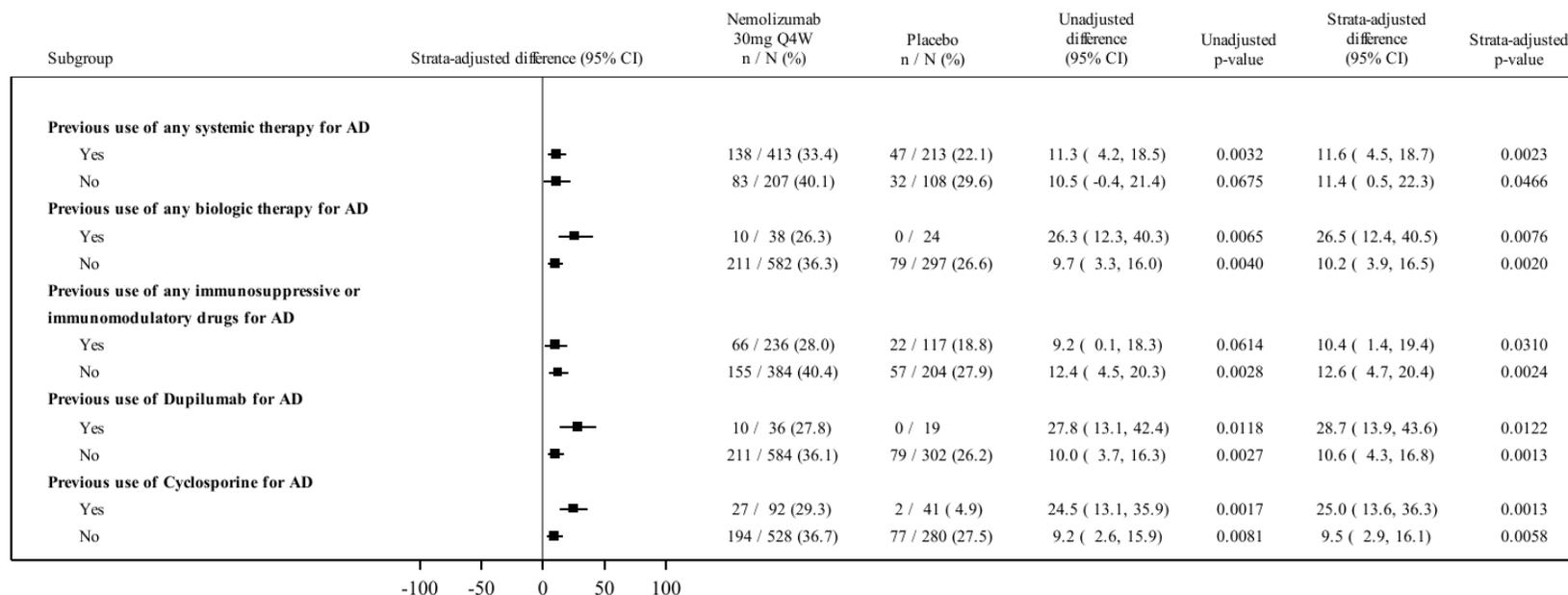
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-10 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



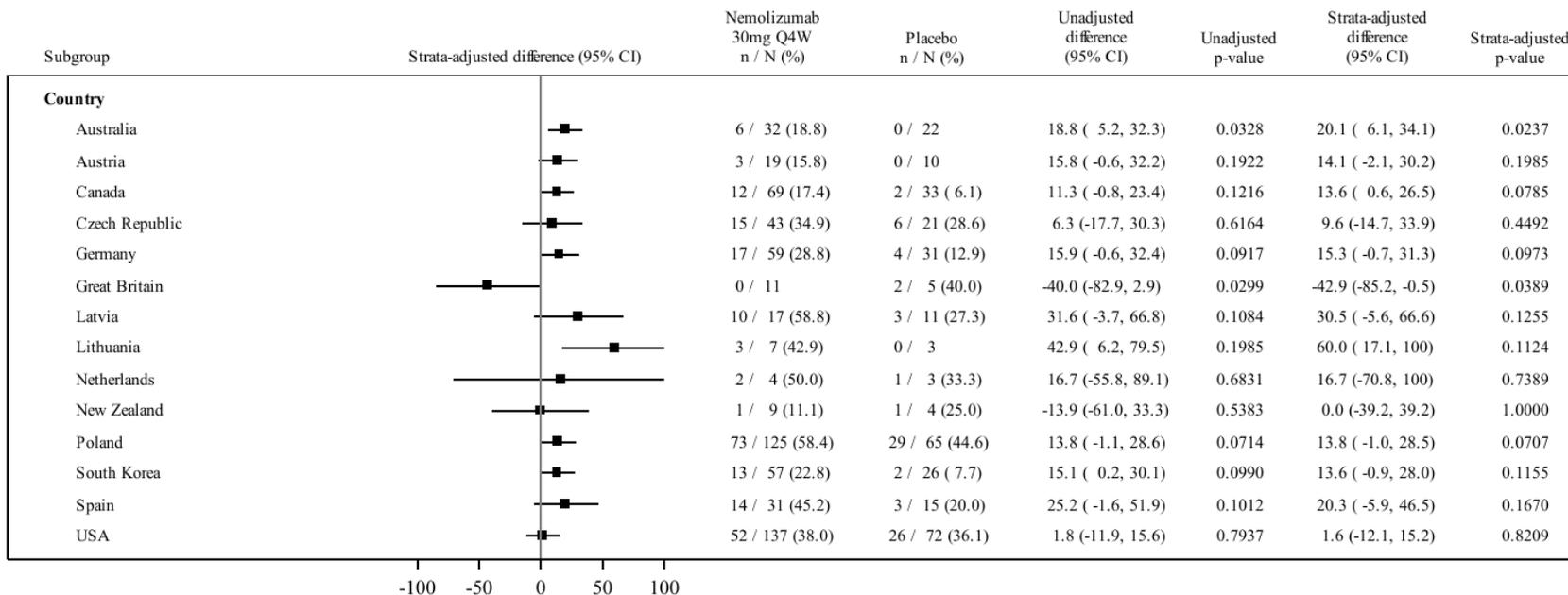
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator's Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



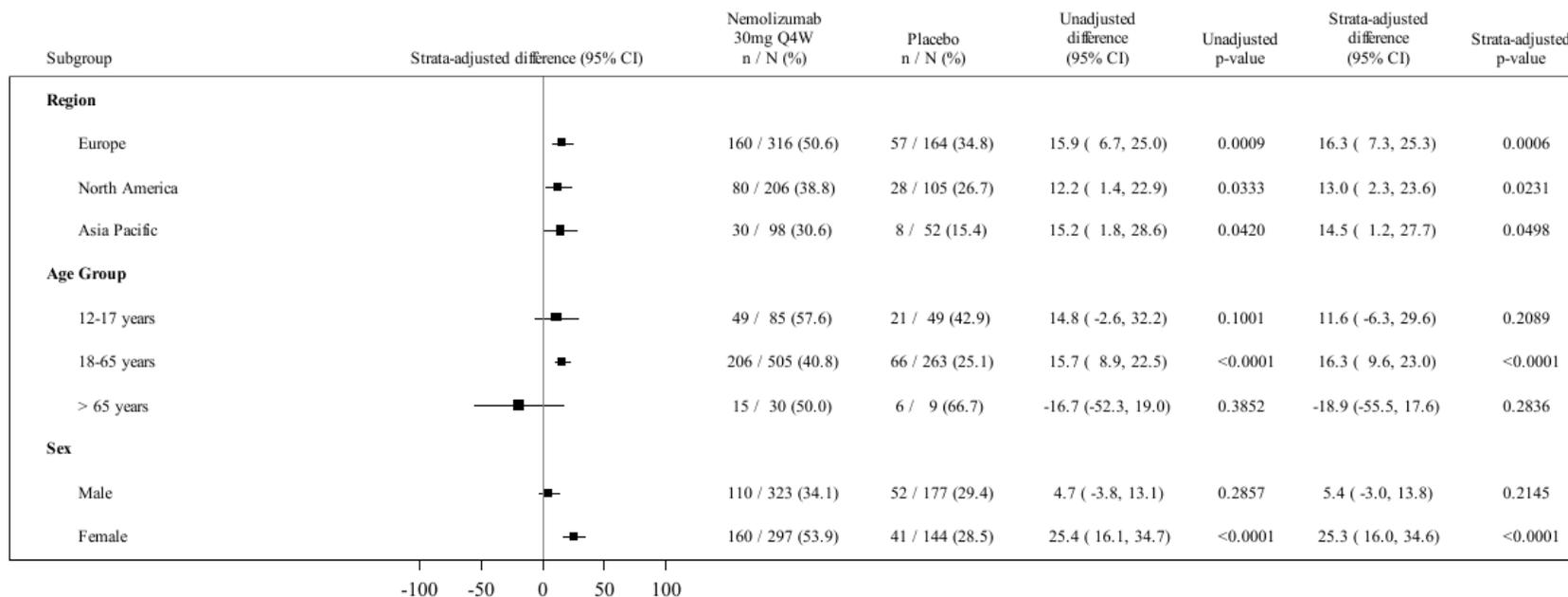
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



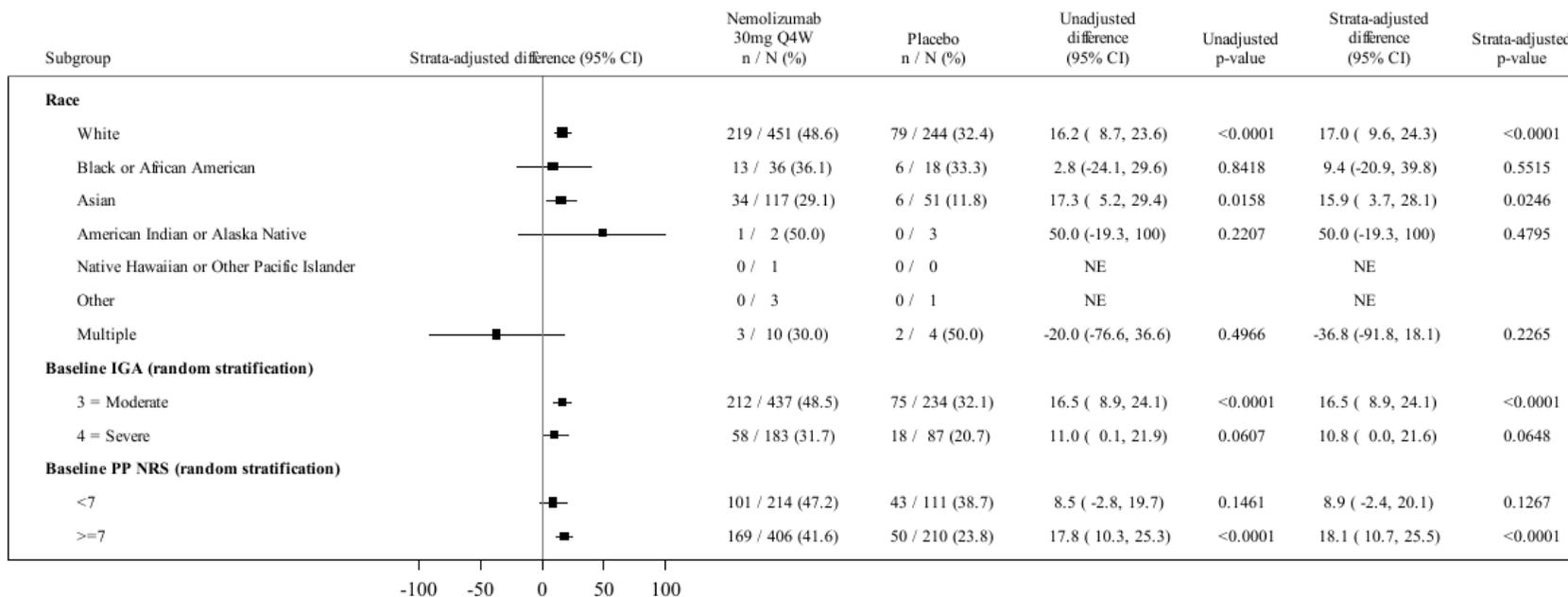
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



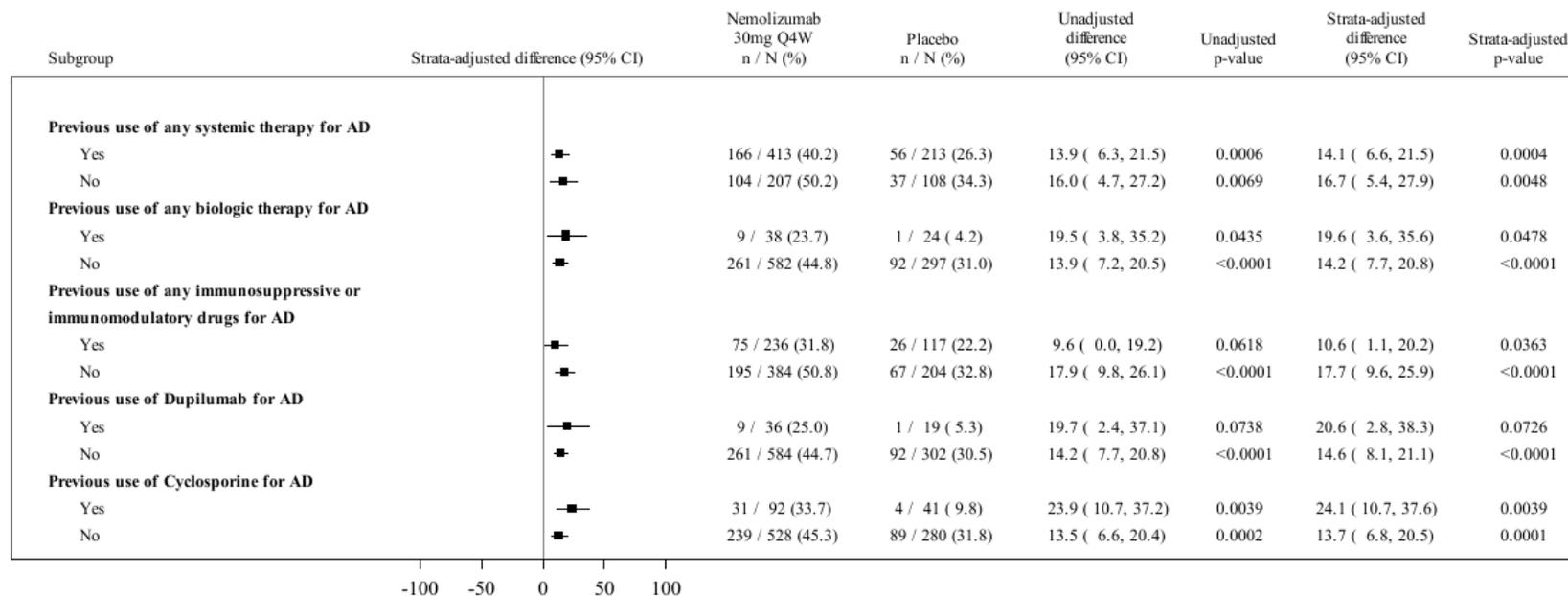
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



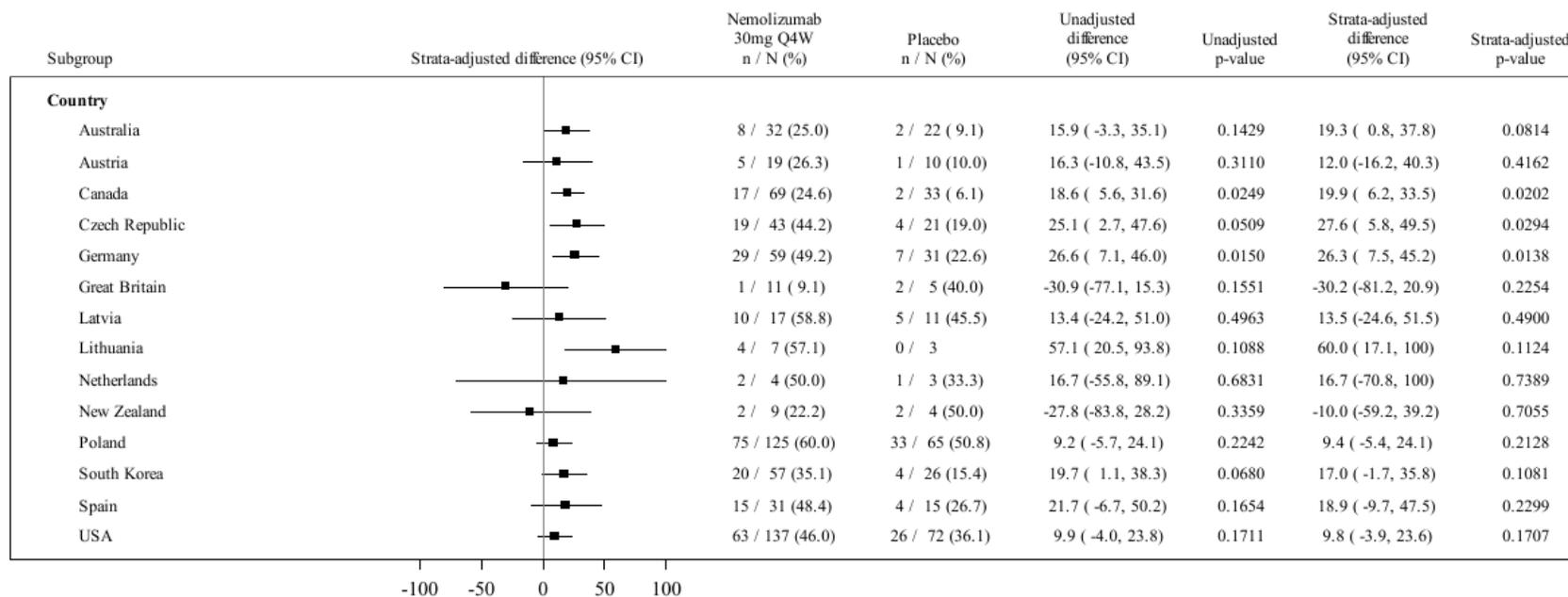
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



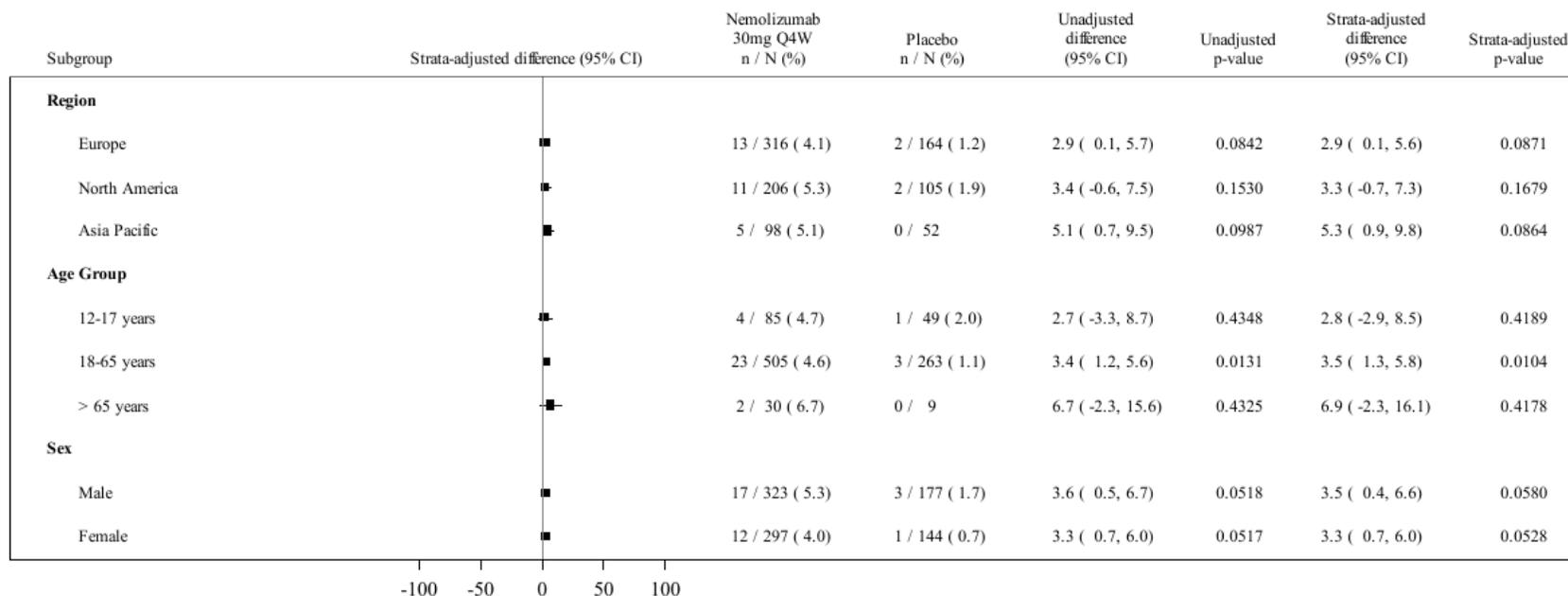
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as ≥ 75% improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		22 / 451 (4.9)	4 / 244 (1.6)	3.2 (0.7, 5.8)	0.0319	3.2 (0.6, 5.7)	0.0343
Black or African American		0 / 36	0 / 18	NE		NE	
Asian		7 / 117 (6.0)	0 / 51	6.0 (1.7, 10.3)	0.0752	6.7 (2.1, 11.3)	0.0515
American Indian or Alaska Native		0 / 2	0 / 3	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		0 / 3	0 / 1	NE		NE	
Multiple		0 / 10	0 / 4	NE		NE	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		22 / 437 (5.0)	2 / 234 (0.9)	4.2 (1.8, 6.5)	0.0055	4.2 (1.8, 6.5)	0.0054
4 = Severe		7 / 183 (3.8)	2 / 87 (2.3)	1.5 (-2.7, 5.7)	0.5146	1.6 (-2.6, 5.8)	0.5018
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		4 / 214 (1.9)	0 / 111	1.9 (0.1, 3.7)	0.1479	1.9 (0.0, 3.7)	0.1507
≥ 7		25 / 406 (6.2)	4 / 210 (1.9)	4.3 (1.3, 7.2)	0.0183	4.3 (1.3, 7.3)	0.0177

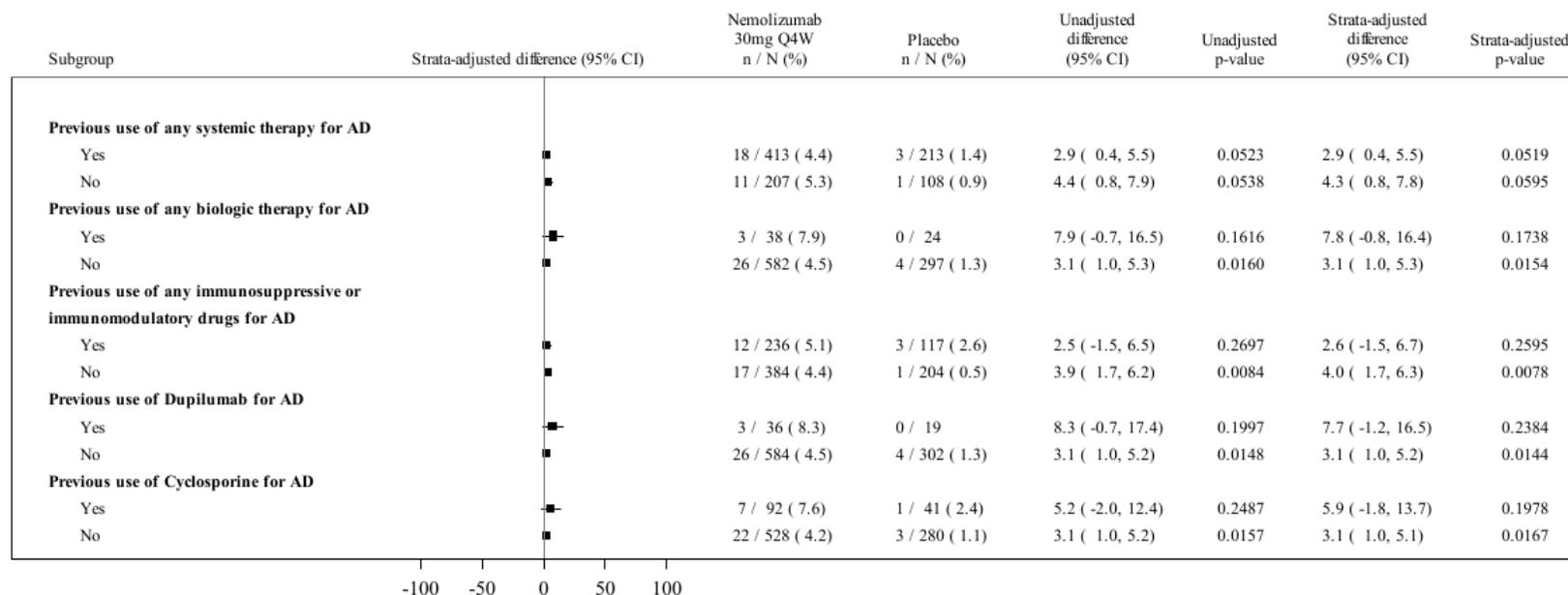
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



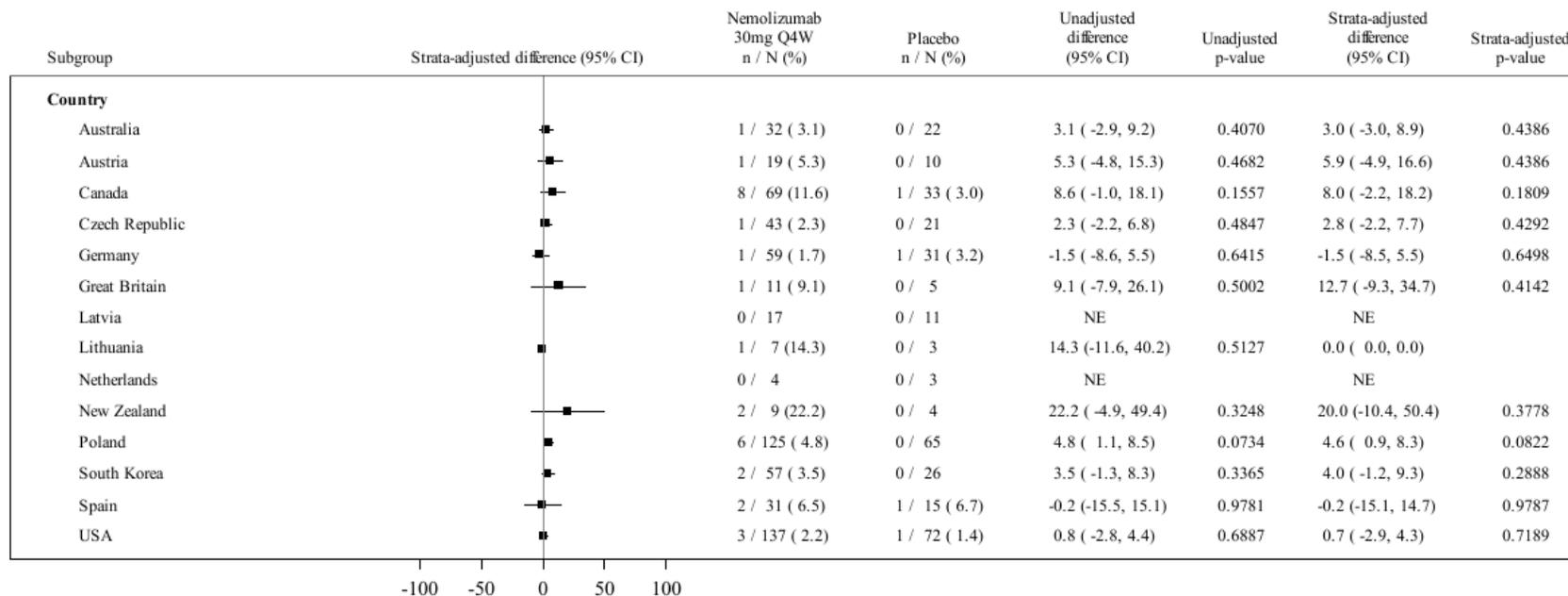
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe	■	57 / 316 (18.0)	5 / 164 (3.0)	15.0 (10.0, 20.0)	<0.0001	14.9 (9.9, 19.9)	<0.0001
North America	■	33 / 206 (16.0)	4 / 105 (3.8)	12.2 (6.0, 18.4)	0.0017	12.2 (6.0, 18.3)	0.0017
Asia Pacific	■	20 / 98 (20.4)	1 / 52 (1.9)	18.5 (9.7, 27.3)	0.0020	18.3 (9.4, 27.1)	0.0023
Age Group							
12-17 years	■	19 / 85 (22.4)	2 / 49 (4.1)	18.3 (7.8, 28.7)	0.0052	17.0 (6.7, 27.3)	0.0090
18-65 years	■	84 / 505 (16.6)	8 / 263 (3.0)	13.6 (9.7, 17.4)	<0.0001	13.7 (9.8, 17.5)	<0.0001
> 65 years	■	7 / 30 (23.3)	0 / 9	23.3 (8.2, 38.5)	0.1143	24.1 (8.5, 39.6)	0.1147
Sex							
Male	■	59 / 323 (18.3)	5 / 177 (2.8)	15.4 (10.6, 20.3)	<0.0001	14.8 (10.0, 19.7)	<0.0001
Female	■	51 / 297 (17.2)	5 / 144 (3.5)	13.7 (8.5, 18.9)	<0.0001	13.7 (8.5, 19.0)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		85 / 451 (18.8)	10 / 244 (4.1)	14.7 (10.4, 19.1)	<0.0001	14.6 (10.2, 19.0)	<0.0001
Black or African American		3 / 36 (8.3)	0 / 18	8.3 (-0.7, 17.4)	0.2118	5.3 (-3.6, 14.1)	0.3674
Asian		21 / 117 (17.9)	0 / 51	17.9 (11.0, 24.9)	0.0013	18.5 (11.3, 25.6)	0.0011
American Indian or Alaska Native		0 / 2	0 / 3	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		0 / 3	0 / 1	NE		NE	
Multiple		1 / 10 (10.0)	0 / 4	10.0 (-8.6, 28.6)	0.5271	0.0 (0.0, 0.0)	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		78 / 437 (17.8)	6 / 234 (2.6)	15.3 (11.2, 19.4)	<0.0001	15.3 (11.2, 19.4)	<0.0001
4 = Severe		32 / 183 (17.5)	4 / 87 (4.6)	12.9 (5.8, 19.9)	0.0037	13.0 (5.9, 20.0)	0.0035
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		26 / 214 (12.1)	2 / 111 (1.8)	10.3 (5.3, 15.4)	0.0016	10.3 (5.2, 15.3)	0.0018
≥ 7		84 / 406 (20.7)	8 / 210 (3.8)	16.9 (12.2, 21.6)	<0.0001	16.9 (12.2, 21.6)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.

Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.

If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.

Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.

Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).

Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	77 / 413 (18.6)	9 / 213 (4.2)	14.4 (9.8, 19.0)	<0.0001	14.4 (9.8, 19.0)	<0.0001
No	■	33 / 207 (15.9)	1 / 108 (0.9)	15.0 (9.7, 20.3)	<0.0001	15.0 (9.7, 20.3)	<0.0001
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	8 / 38 (21.1)	0 / 24	21.1 (8.1, 34.0)	0.0169	20.9 (7.9, 34.0)	0.0183
No	■	102 / 582 (17.5)	10 / 297 (3.4)	14.2 (10.5, 17.9)	<0.0001	14.1 (10.4, 17.8)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	46 / 236 (19.5)	6 / 117 (5.1)	14.4 (7.9, 20.8)	0.0003	14.2 (7.7, 20.7)	0.0004
No	■	64 / 384 (16.7)	4 / 204 (2.0)	14.7 (10.5, 18.9)	<0.0001	14.8 (10.6, 19.0)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	8 / 36 (22.2)	0 / 19	22.2 (8.6, 35.8)	0.0276	22.2 (8.4, 35.9)	0.0299
No	■	102 / 584 (17.5)	10 / 302 (3.3)	14.2 (10.5, 17.8)	<0.0001	14.1 (10.4, 17.8)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	18 / 92 (19.6)	1 / 41 (2.4)	17.1 (7.7, 26.5)	0.0094	17.8 (8.0, 27.6)	0.0083
No	■	92 / 528 (17.4)	9 / 280 (3.2)	14.2 (10.4, 18.0)	<0.0001	14.1 (10.3, 18.0)	<0.0001

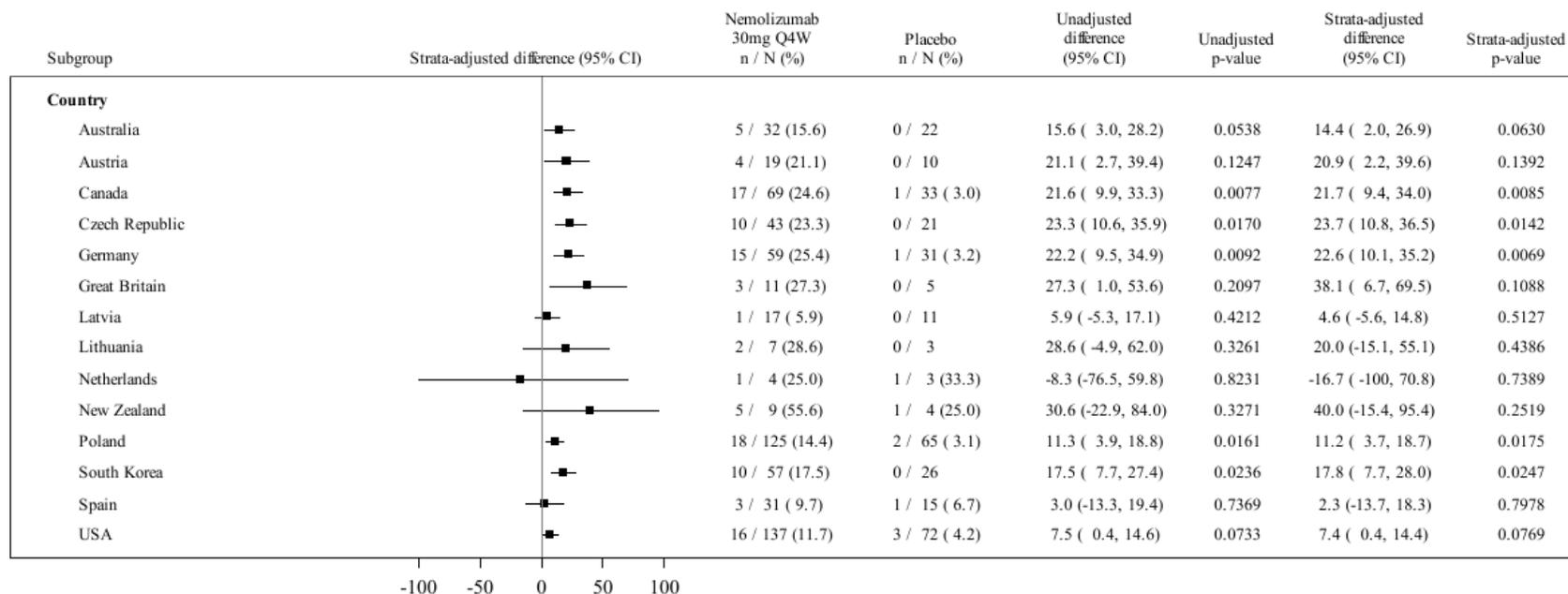
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe		90 / 316 (28.5)	13 / 164 (7.9)	20.6 (14.1, 27.0)	<0.0001	20.5 (14.0, 27.0)	<0.0001
North America		58 / 206 (28.2)	3 / 105 (2.9)	25.3 (18.4, 32.2)	<0.0001	25.4 (18.5, 32.3)	<0.0001
Asia Pacific		22 / 98 (22.4)	5 / 52 (9.6)	12.8 (1.3, 24.3)	0.0523	12.8 (1.2, 24.4)	0.0534
Age Group							
12-17 years		23 / 85 (27.1)	2 / 49 (4.1)	23.0 (12.0, 33.9)	0.0011	23.5 (12.6, 34.4)	0.0011
18-65 years		137 / 505 (27.1)	19 / 263 (7.2)	19.9 (14.9, 24.9)	<0.0001	20.1 (15.1, 25.1)	<0.0001
> 65 years		10 / 30 (33.3)	0 / 9	33.3 (16.5, 50.2)	0.0474	34.4 (17.1, 51.7)	0.0487
Sex							
Male		81 / 323 (25.1)	14 / 177 (7.9)	17.2 (11.0, 23.3)	<0.0001	17.0 (10.8, 23.1)	<0.0001
Female		89 / 297 (30.0)	7 / 144 (4.9)	25.1 (18.8, 31.4)	<0.0001	25.2 (18.9, 31.5)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-25 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		133 / 451 (29.5)	19 / 244 (7.8)	21.7 (16.3, 27.1)	<0.0001	21.7 (16.3, 27.1)	<0.0001
Black or African American		7 / 36 (19.4)	0 / 18	19.4 (6.5, 32.4)	0.0470	25.3 (8.2, 42.5)	0.0274
Asian		27 / 117 (23.1)	1 / 51 (2.0)	21.1 (12.6, 29.6)	0.0008	21.9 (12.9, 30.9)	0.0006
American Indian or Alaska Native		0 / 2	1 / 3 (33.3)	-33.3 (-86.7, 20.0)	0.4142	0.0 (0.0, 0.0)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		1 / 1 (100)	0 / 0	NE		NE	
Other		0 / 3	0 / 1	NE		NE	
Multiple		2 / 10 (20.0)	0 / 4	20.0 (-4.8, 44.8)	0.3519	13.2 (-12.2, 38.5)	0.4795
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		122 / 437 (27.9)	15 / 234 (6.4)	21.5 (16.3, 26.8)	<0.0001	21.5 (16.3, 26.7)	<0.0001
4 = Severe		48 / 183 (26.2)	6 / 87 (6.9)	19.3 (11.0, 27.6)	0.0002	19.4 (11.1, 27.7)	0.0002
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		55 / 214 (25.7)	6 / 111 (5.4)	20.3 (13.1, 27.5)	<0.0001	20.4 (13.2, 27.6)	<0.0001
≥ 7		115 / 406 (28.3)	15 / 210 (7.1)	21.2 (15.6, 26.8)	<0.0001	21.2 (15.6, 26.8)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-26 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	112 / 413 (27.1)	15 / 213 (7.0)	20.1 (14.6, 25.6)	<0.0001	20.1 (14.6, 25.5)	<0.0001
No	■	58 / 207 (28.0)	6 / 108 (5.6)	22.5 (15.0, 30.0)	<0.0001	22.6 (15.1, 30.2)	<0.0001
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	14 / 38 (36.8)	2 / 24 (8.3)	28.5 (9.6, 47.4)	0.0132	28.1 (9.1, 47.1)	0.0165
No	■	156 / 582 (26.8)	19 / 297 (6.4)	20.4 (15.9, 25.0)	<0.0001	20.5 (15.9, 25.0)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	65 / 236 (27.5)	10 / 117 (8.5)	19.0 (11.4, 26.6)	<0.0001	18.9 (11.2, 26.5)	<0.0001
No	■	105 / 384 (27.3)	11 / 204 (5.4)	22.0 (16.5, 27.4)	<0.0001	22.0 (16.5, 27.4)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	14 / 36 (38.9)	1 / 19 (5.3)	33.6 (14.8, 52.5)	0.0083	33.9 (14.6, 53.2)	0.0100
No	■	156 / 584 (26.7)	20 / 302 (6.6)	20.1 (15.5, 24.6)	<0.0001	20.2 (15.6, 24.7)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	23 / 92 (25.0)	1 / 41 (2.4)	22.6 (12.5, 32.6)	0.0019	22.4 (12.3, 32.5)	0.0020
No	■	147 / 528 (27.8)	20 / 280 (7.1)	20.7 (15.8, 25.6)	<0.0001	20.7 (15.8, 25.6)	<0.0001

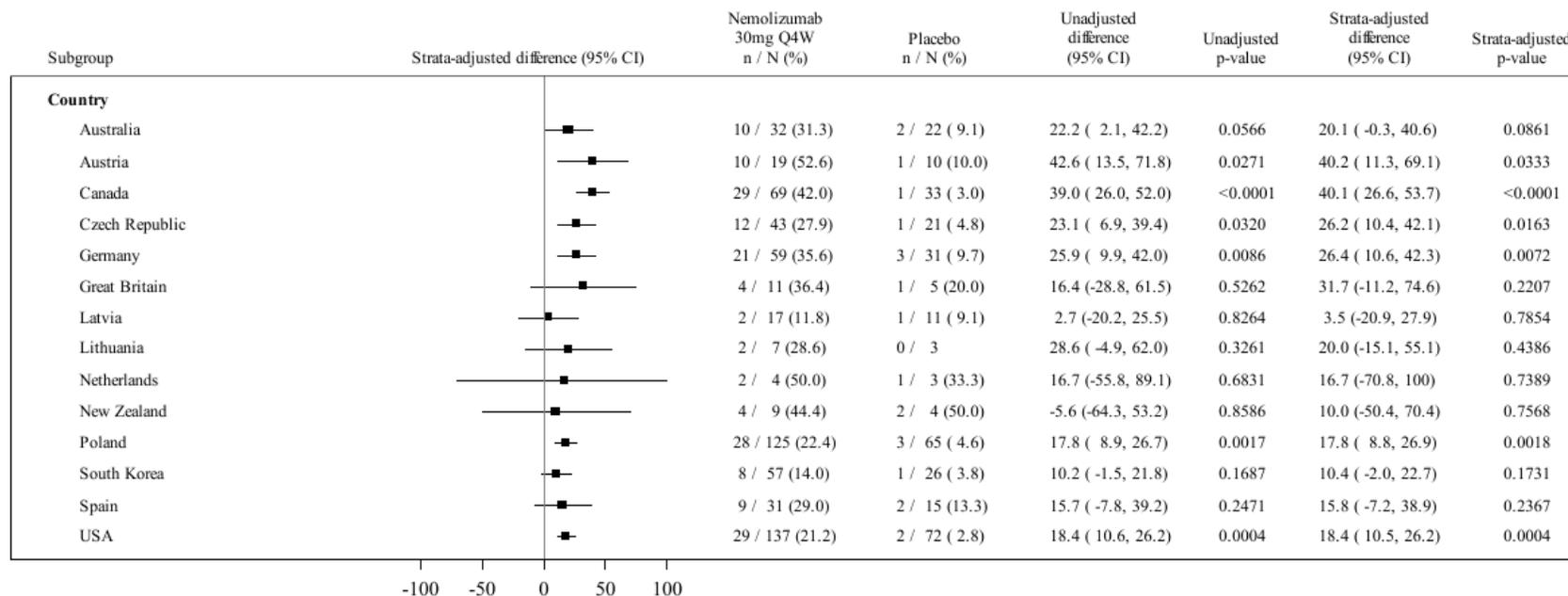
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-27 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-28 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe		150 / 316 (47.5)	28 / 164 (17.1)	30.4 (22.4, 38.4)	<0.0001	30.4 (22.6, 38.3)	<0.0001
North America		82 / 206 (39.8)	19 / 105 (18.1)	21.7 (11.8, 31.7)	0.0001	21.4 (11.5, 31.3)	0.0001
Asia Pacific		33 / 98 (33.7)	10 / 52 (19.2)	14.4 (0.2, 28.7)	0.0635	14.1 (0.0, 28.1)	0.0703
Age Group							
12-17 years		37 / 85 (43.5)	8 / 49 (16.3)	27.2 (12.4, 42.0)	0.0014	22.5 (7.3, 37.6)	0.0072
18-65 years		216 / 505 (42.8)	47 / 263 (17.9)	24.9 (18.6, 31.2)	<0.0001	25.0 (18.7, 31.3)	<0.0001
> 65 years		12 / 30 (40.0)	2 / 9 (22.2)	17.8 (-14.5, 50.1)	0.3358	19.6 (-11.1, 50.3)	0.2843
Sex							
Male		136 / 323 (42.1)	33 / 177 (18.6)	23.5 (15.6, 31.3)	<0.0001	23.2 (15.3, 31.1)	<0.0001
Female		129 / 297 (43.4)	24 / 144 (16.7)	26.8 (18.5, 35.1)	<0.0001	27.1 (18.8, 35.4)	<0.0001

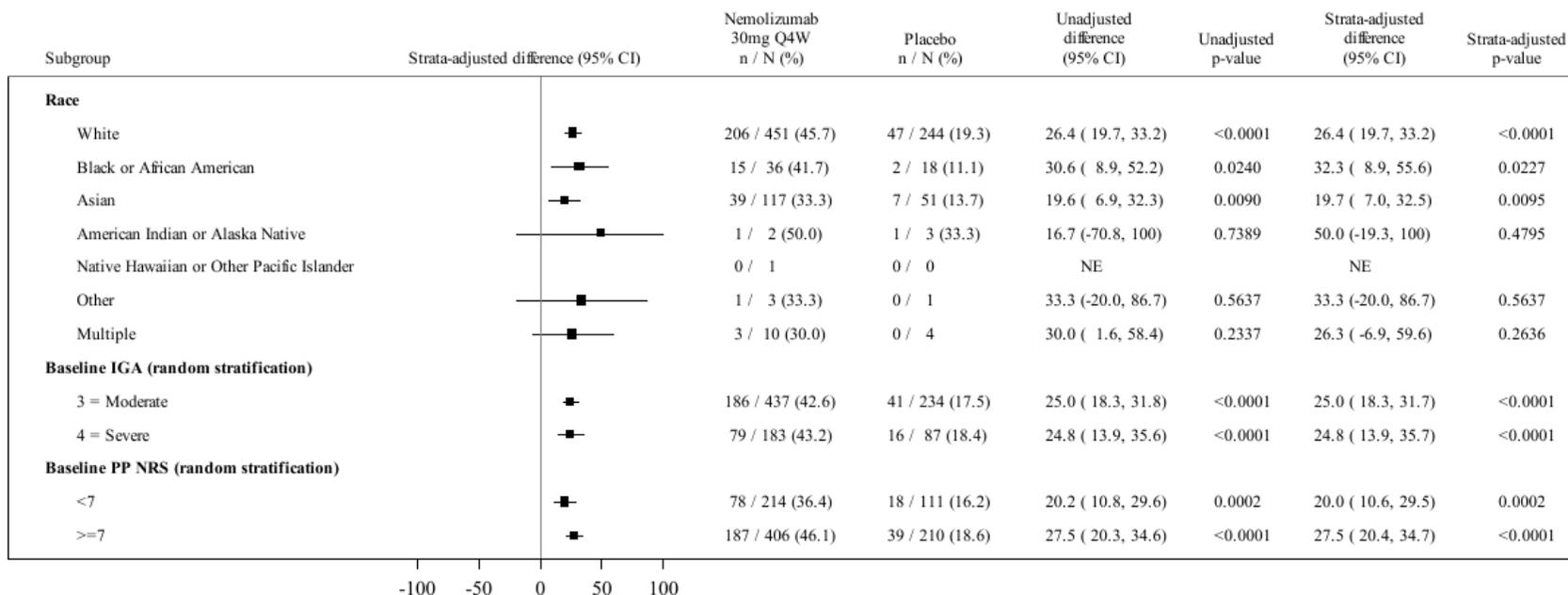
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-29 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-30 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	175 / 413 (42.4)	36 / 213 (16.9)	25.5 (18.5, 32.4)	<0.0001	25.4 (18.5, 32.3)	<0.0001
No	■	90 / 207 (43.5)	21 / 108 (19.4)	24.0 (14.0, 34.1)	<0.0001	24.1 (14.0, 34.2)	<0.0001
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	18 / 38 (47.4)	1 / 24 (4.2)	43.2 (25.4, 61.0)	0.0004	42.1 (23.5, 60.7)	0.0004
No	■	247 / 582 (42.4)	56 / 297 (18.9)	23.6 (17.6, 29.6)	<0.0001	23.6 (17.6, 29.6)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	94 / 236 (39.8)	19 / 117 (16.2)	23.6 (14.4, 32.7)	<0.0001	23.2 (14.1, 32.4)	<0.0001
No	■	171 / 384 (44.5)	38 / 204 (18.6)	25.9 (18.6, 33.2)	<0.0001	26.1 (18.8, 33.4)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	18 / 36 (50.0)	1 / 19 (5.3)	44.7 (25.6, 63.9)	0.0010	43.9 (23.5, 64.3)	0.0010
No	■	247 / 584 (42.3)	56 / 302 (18.5)	23.8 (17.8, 29.7)	<0.0001	23.7 (17.8, 29.6)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	41 / 92 (44.6)	2 / 41 (4.9)	39.7 (27.6, 51.8)	<0.0001	39.2 (27.1, 51.4)	<0.0001
No	■	224 / 528 (42.4)	55 / 280 (19.6)	22.8 (16.5, 29.1)	<0.0001	22.7 (16.4, 29.0)	<0.0001

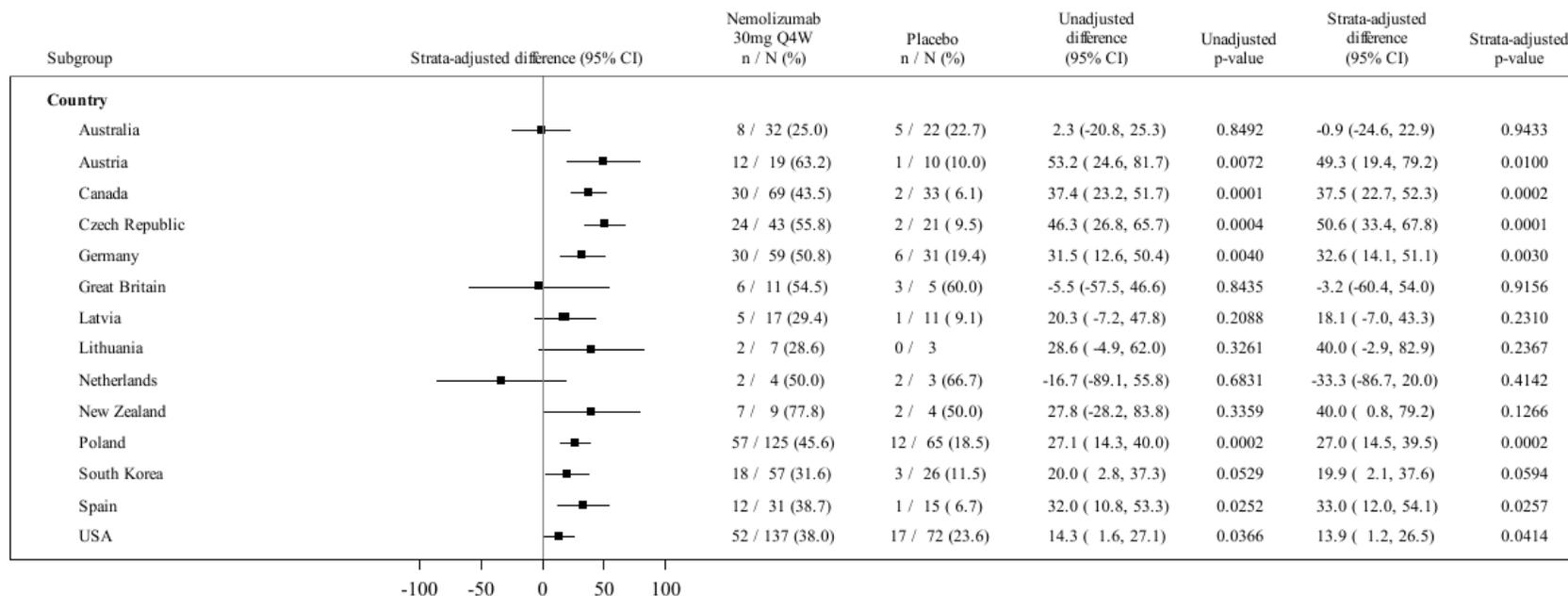
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-31 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



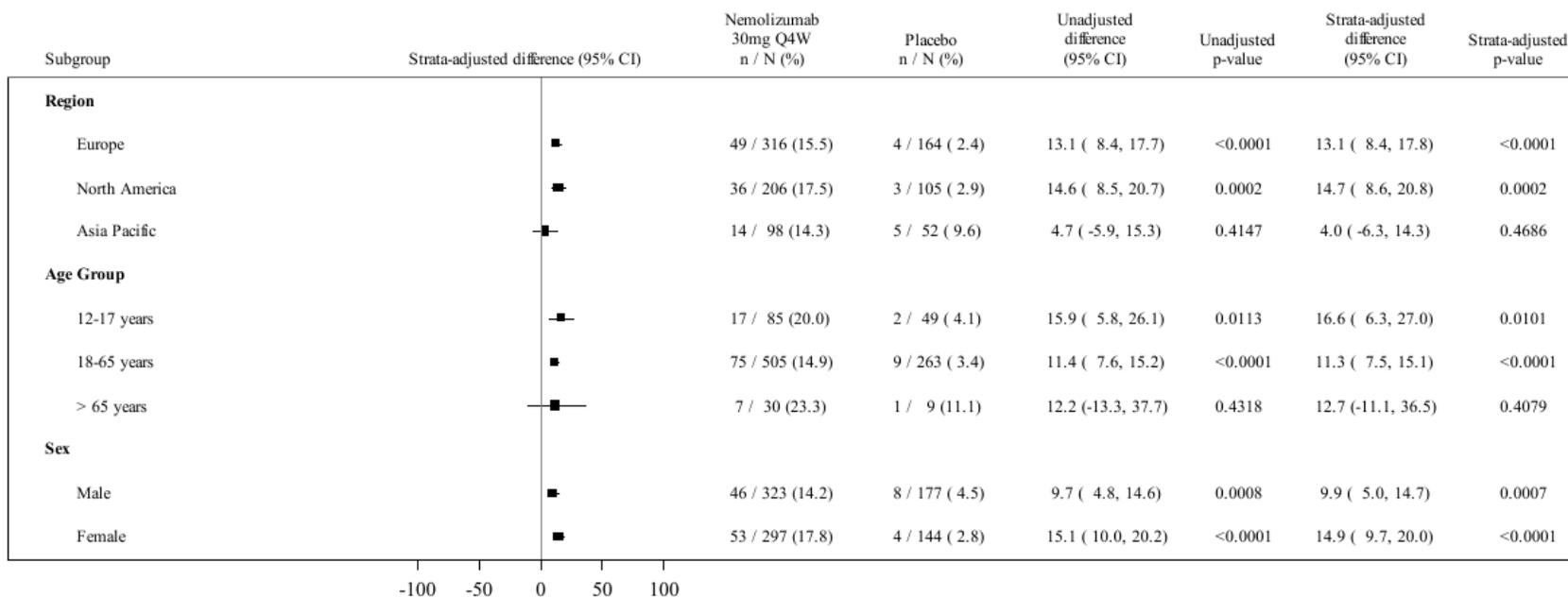
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
 Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
 If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
 Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
 Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
 Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-32 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



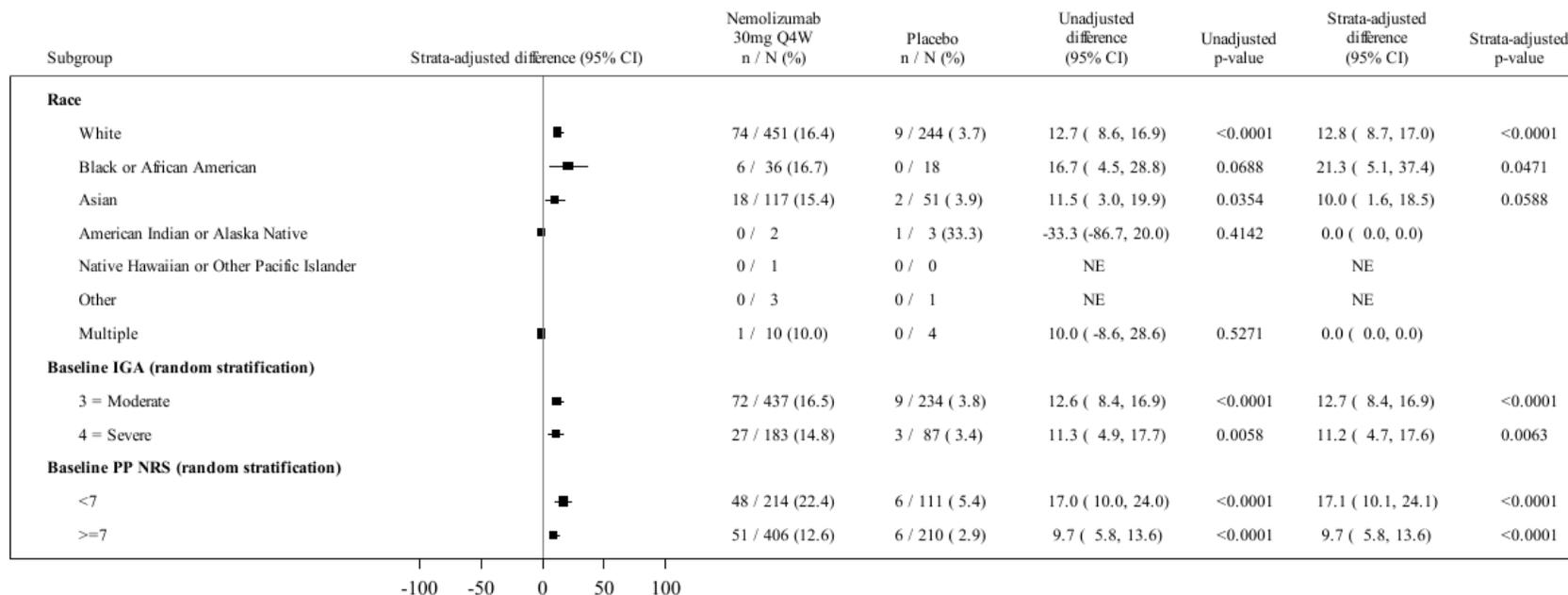
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-33 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-34 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	66 / 413 (16.0)	8 / 213 (3.8)	12.2 (7.9, 16.6)	<0.0001	12.3 (7.9, 16.6)	<0.0001
No	■	33 / 207 (15.9)	4 / 108 (3.7)	12.2 (6.1, 18.4)	0.0014	12.0 (6.0, 18.1)	0.0014
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	8 / 38 (21.1)	0 / 24	21.1 (8.1, 34.0)	0.0169	20.8 (7.8, 33.7)	0.0174
No	■	91 / 582 (15.6)	12 / 297 (4.0)	11.6 (7.9, 15.3)	<0.0001	11.6 (7.9, 15.3)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	35 / 236 (14.8)	5 / 117 (4.3)	10.6 (4.7, 16.4)	0.0033	10.8 (5.0, 16.7)	0.0028
No	■	64 / 384 (16.7)	7 / 204 (3.4)	13.2 (8.7, 17.7)	<0.0001	13.0 (8.6, 17.5)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	8 / 36 (22.2)	0 / 19	22.2 (8.6, 35.8)	0.0276	20.1 (6.7, 33.6)	0.0390
No	■	91 / 584 (15.6)	12 / 302 (4.0)	11.6 (7.9, 15.3)	<0.0001	11.6 (8.0, 15.3)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	11 / 92 (12.0)	0 / 41	12.0 (5.3, 18.6)	0.0213	11.9 (5.2, 18.6)	0.0238
No	■	88 / 528 (16.7)	12 / 280 (4.3)	12.4 (8.4, 16.3)	<0.0001	12.5 (8.5, 16.4)	<0.0001

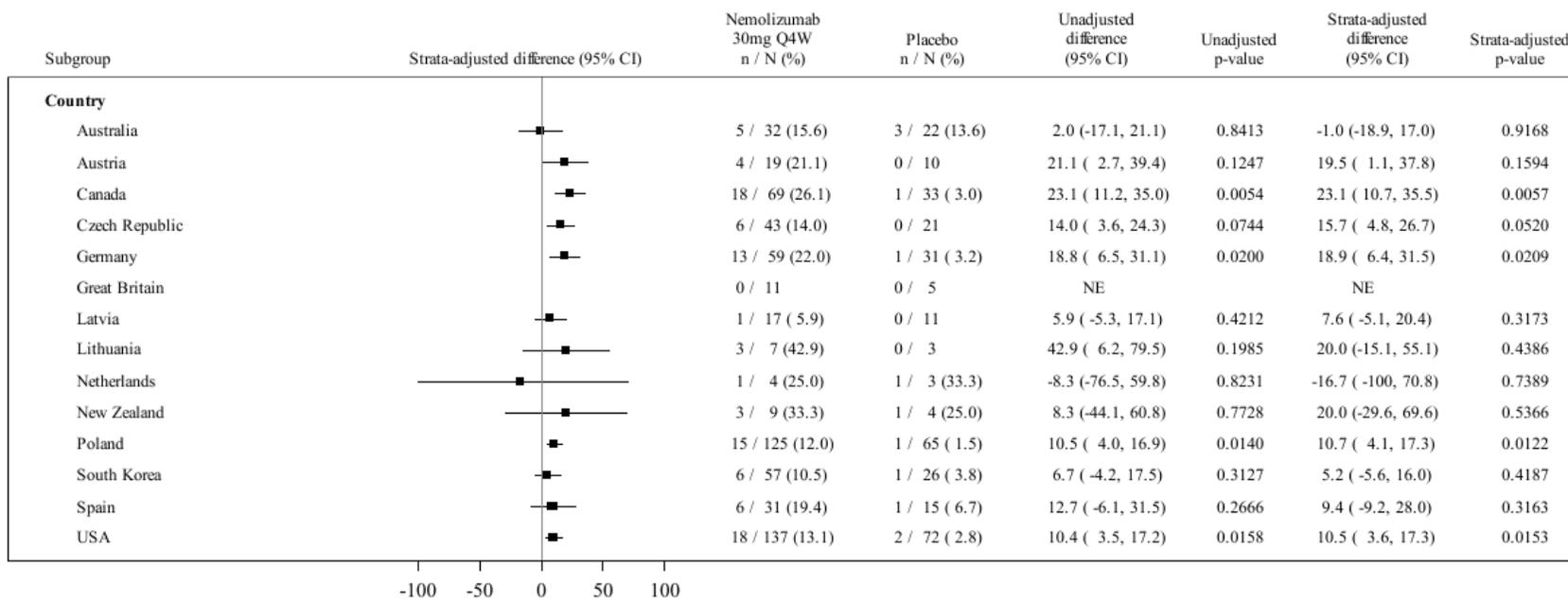
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-35 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



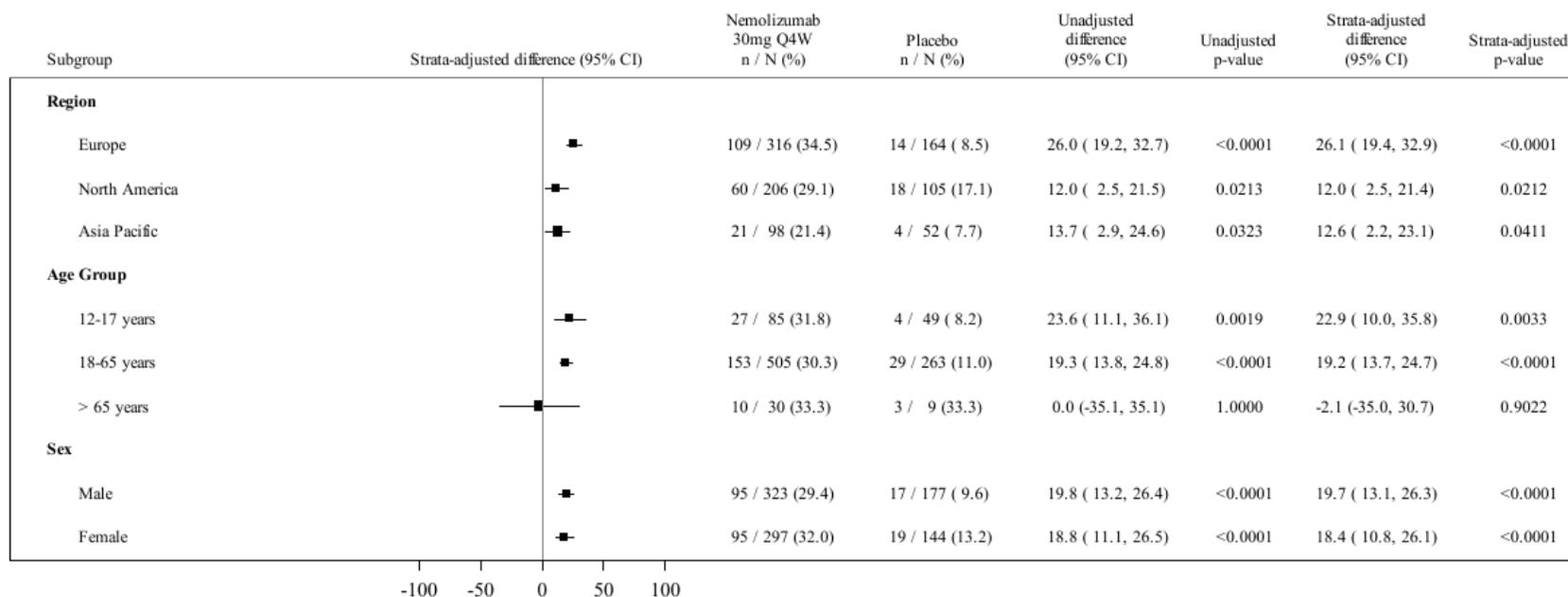
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-36 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



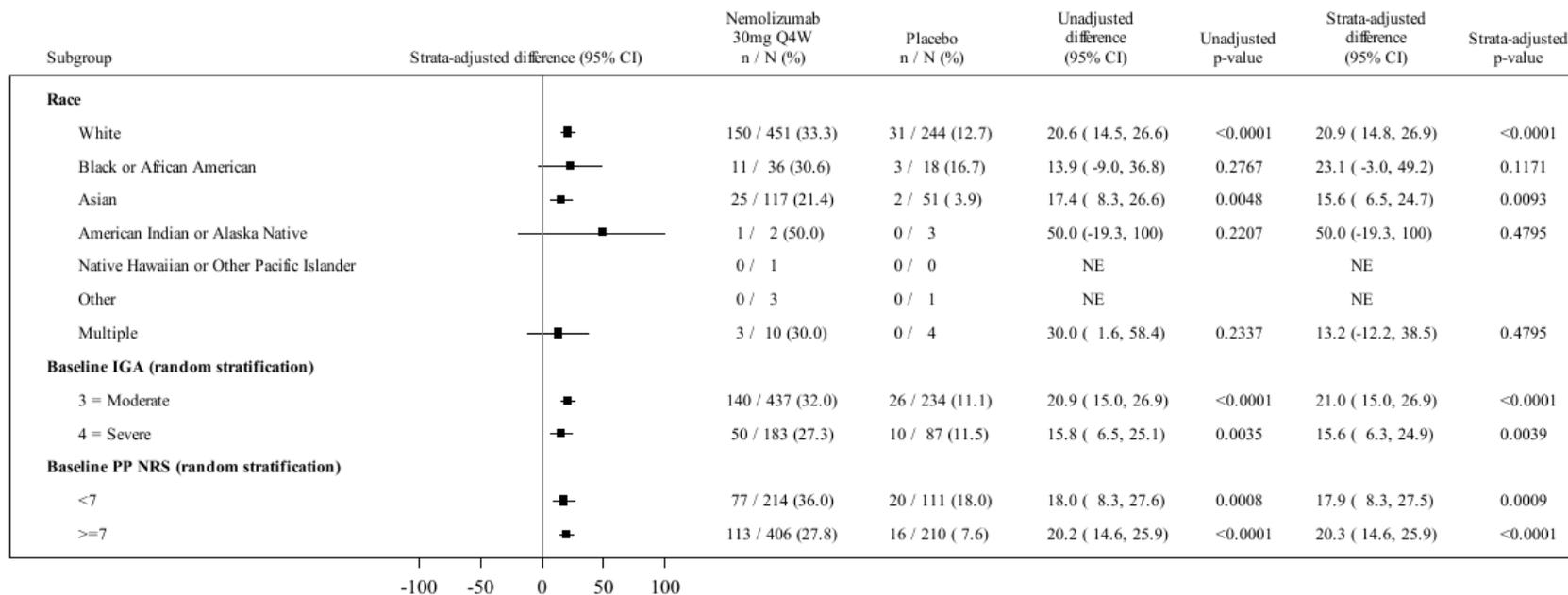
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-37 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder – Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥=7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-38 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	129 / 413 (31.2)	20 / 213 (9.4)	21.8 (15.9, 27.8)	<0.0001	21.9 (15.9, 27.8)	<0.0001
No	■	61 / 207 (29.5)	16 / 108 (14.8)	14.7 (5.5, 23.8)	0.0041	14.8 (5.7, 23.8)	0.0037
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	10 / 38 (26.3)	0 / 24	26.3 (12.3, 40.3)	0.0065	25.5 (11.5, 39.5)	0.0070
No	■	180 / 582 (30.9)	36 / 297 (12.1)	18.8 (13.5, 24.1)	<0.0001	18.8 (13.5, 24.1)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	69 / 236 (29.2)	11 / 117 (9.4)	19.8 (12.0, 27.7)	<0.0001	20.2 (12.3, 28.1)	<0.0001
No	■	121 / 384 (31.5)	25 / 204 (12.3)	19.3 (12.8, 25.7)	<0.0001	19.1 (12.7, 25.5)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	10 / 36 (27.8)	0 / 19	27.8 (13.1, 42.4)	0.0118	25.6 (10.9, 40.2)	0.0159
No	■	180 / 584 (30.8)	36 / 302 (11.9)	18.9 (13.7, 24.1)	<0.0001	18.9 (13.7, 24.1)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	30 / 92 (32.6)	0 / 41	32.6 (23.0, 42.2)	<0.0001	31.6 (21.8, 41.3)	<0.0001
No	■	160 / 528 (30.3)	36 / 280 (12.9)	17.4 (11.9, 23.0)	<0.0001	17.5 (12.0, 23.1)	<0.0001

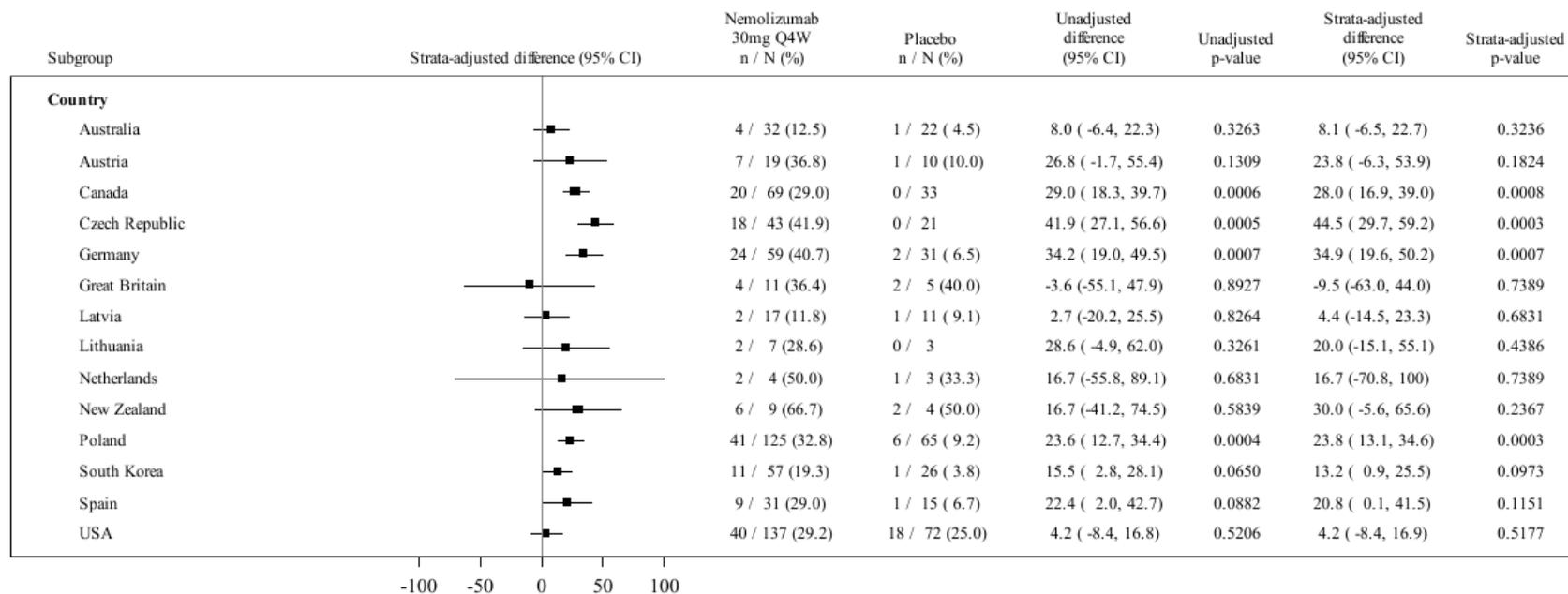
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-39 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder – Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



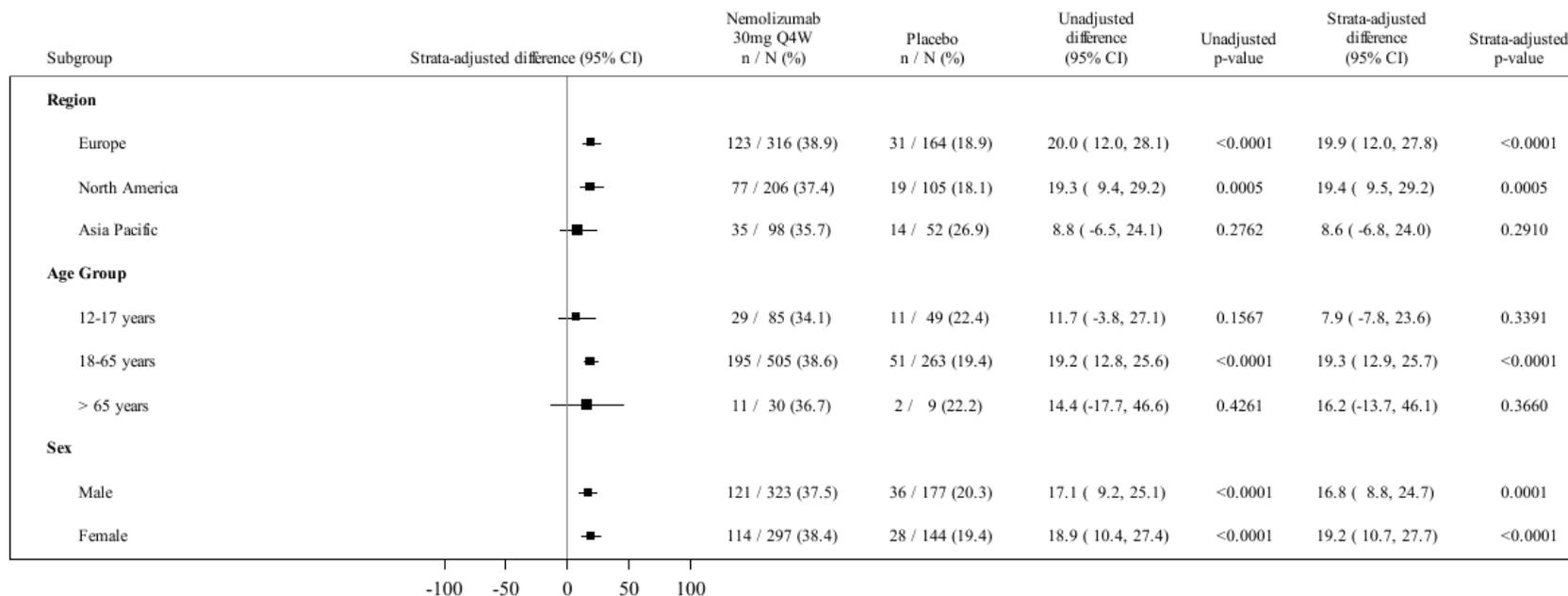
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-40 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population



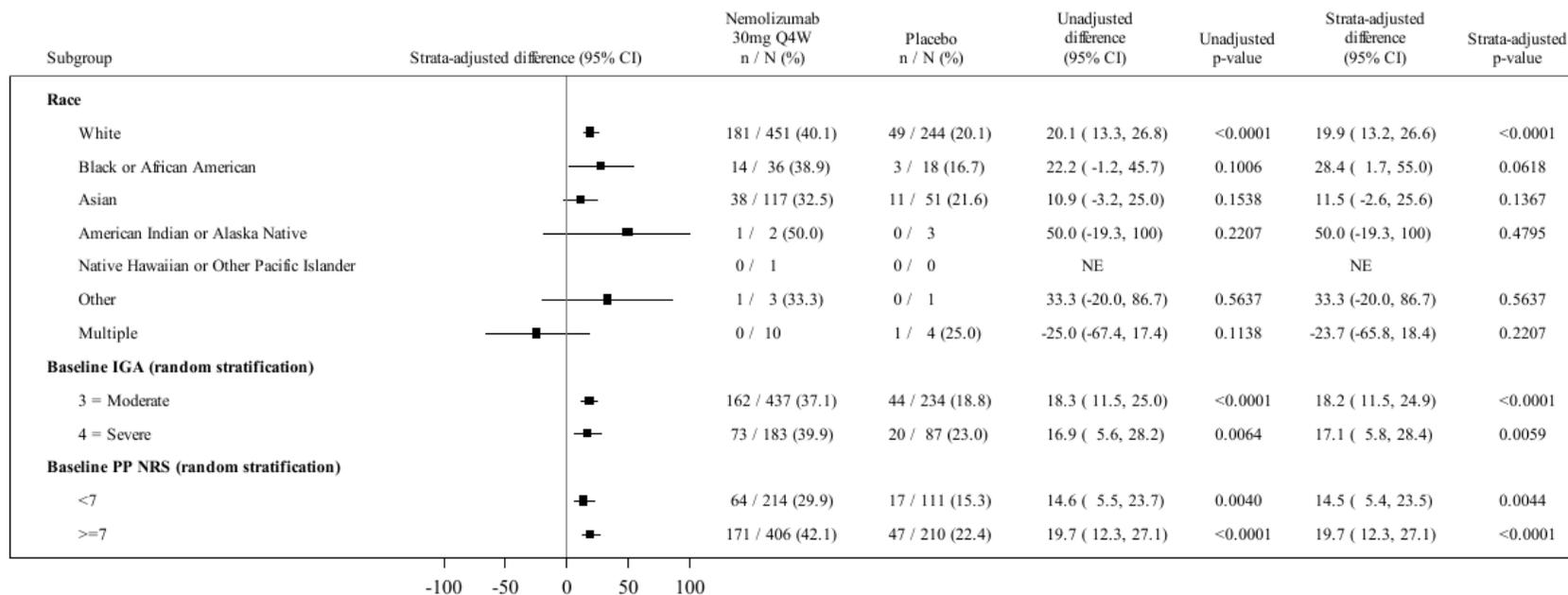
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
 Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
 Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
 Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.
 If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
 Subjects with missing result are considered non-responders.
 Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
 Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-41 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result are considered non-responders.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-42 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes		150 / 413 (36.3)	41 / 213 (19.2)	17.1 (10.0, 24.1)	<0.0001	16.9 (9.9, 23.9)	<0.0001
No		85 / 207 (41.1)	23 / 108 (21.3)	19.8 (9.5, 30.0)	0.0005	20.2 (10.1, 30.4)	0.0003
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes		15 / 38 (39.5)	3 / 24 (12.5)	27.0 (6.6, 47.4)	0.0238	26.4 (5.4, 47.3)	0.0291
No		220 / 582 (37.8)	61 / 297 (20.5)	17.3 (11.2, 23.3)	<0.0001	17.2 (11.2, 23.2)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes		84 / 236 (35.6)	23 / 117 (19.7)	15.9 (6.5, 25.4)	0.0022	15.3 (6.0, 24.7)	0.0030
No		151 / 384 (39.3)	41 / 204 (20.1)	19.2 (11.9, 26.6)	<0.0001	19.5 (12.2, 26.8)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes		15 / 36 (41.7)	1 / 19 (5.3)	36.4 (17.4, 55.4)	0.0051	35.8 (15.9, 55.6)	0.0068
No		220 / 584 (37.7)	63 / 302 (20.9)	16.8 (10.8, 22.8)	<0.0001	16.7 (10.7, 22.7)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes		36 / 92 (39.1)	7 / 41 (17.1)	22.1 (6.8, 37.3)	0.0124	22.1 (7.4, 36.7)	0.0093
No		199 / 528 (37.7)	57 / 280 (20.4)	17.3 (11.1, 23.6)	<0.0001	17.3 (11.0, 23.5)	<0.0001

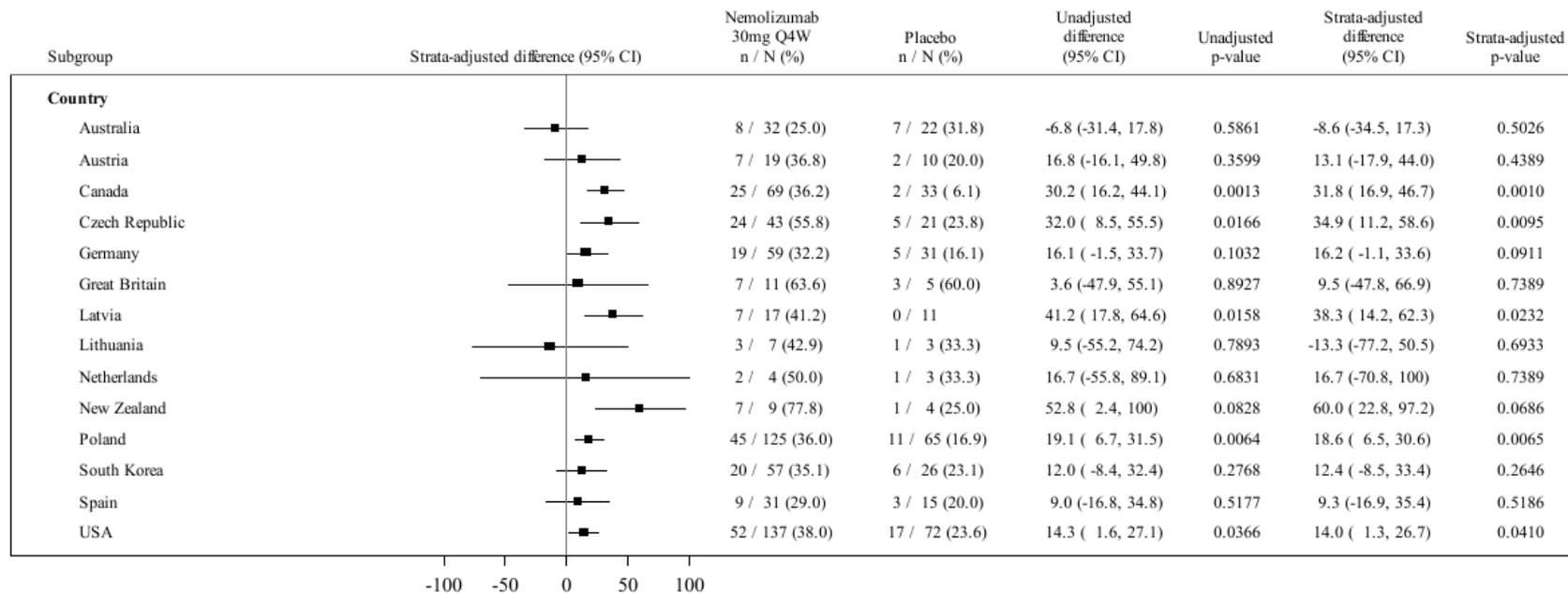
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
 Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
 Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
 Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.
 If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
 Subjects with missing result are considered non-responders.
 Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
 Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-43 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder – Initial Period ITT Population

Population: Full Population



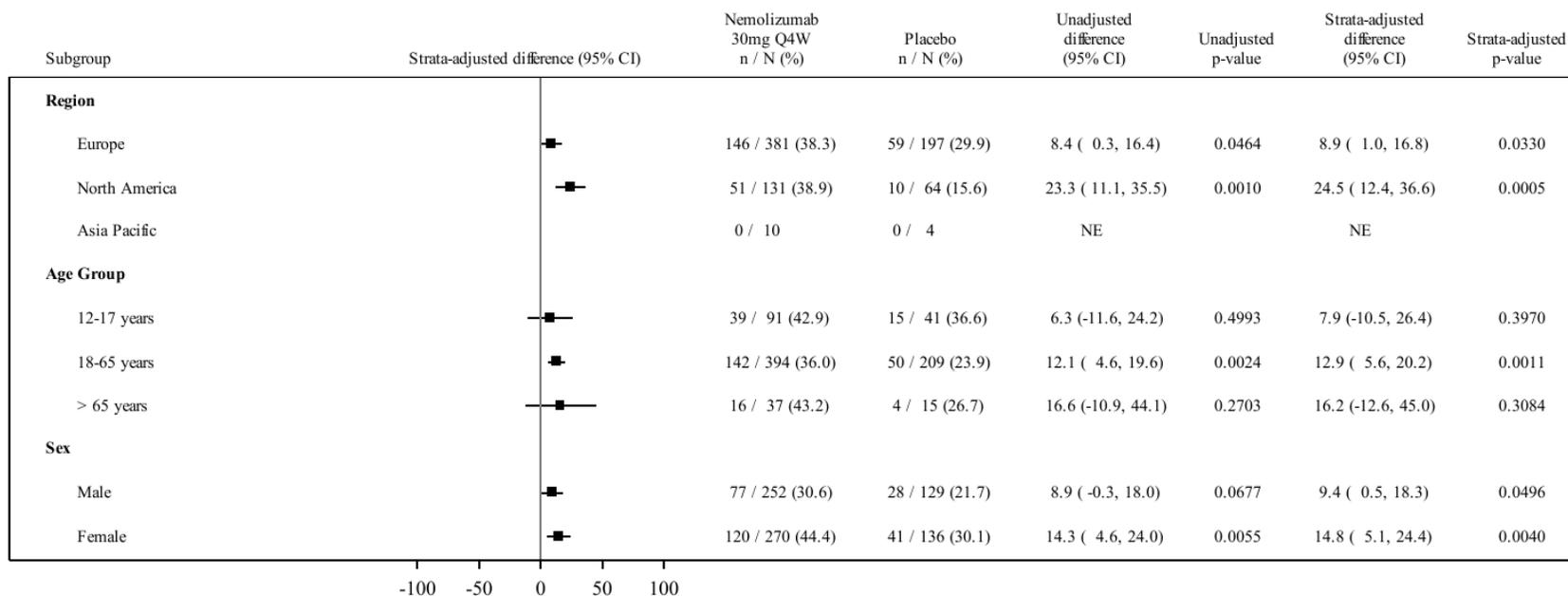
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated. Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group. Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period. If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure. Subjects with missing result are considered non-responders. Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-44 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 1, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



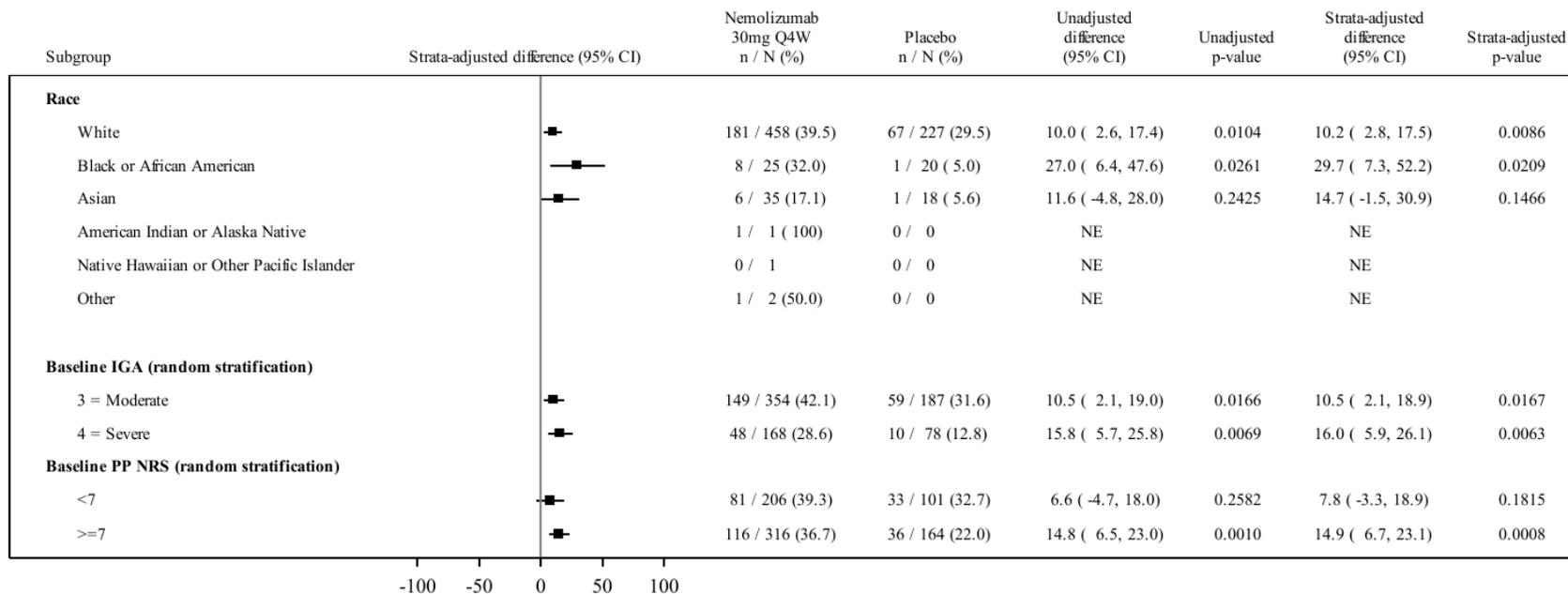
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-45 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



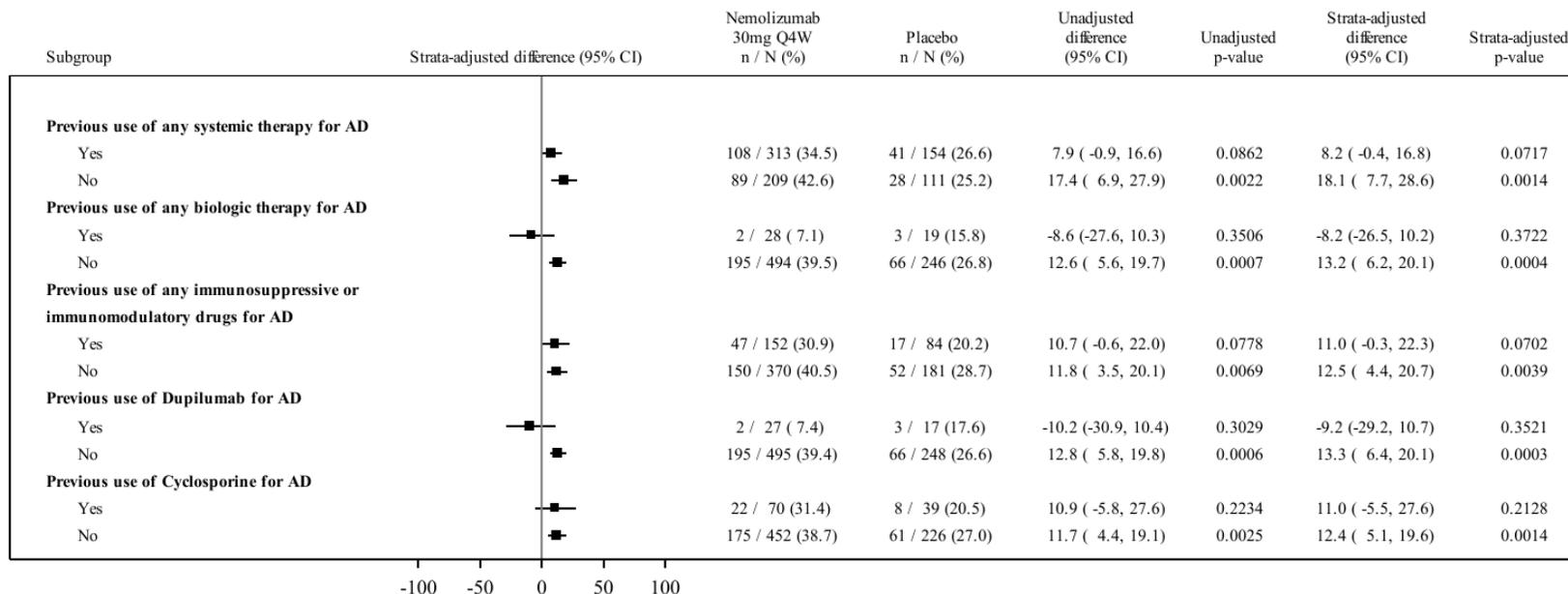
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-46 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



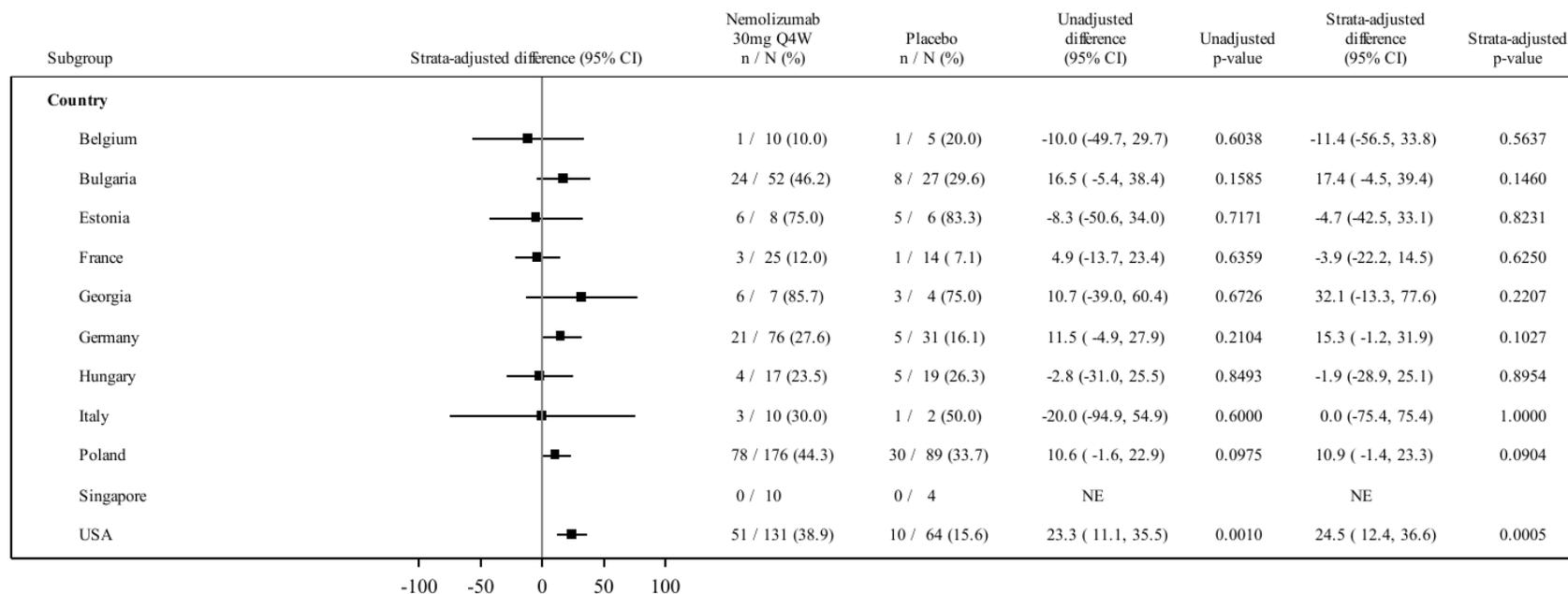
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-47 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an IGA Success at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



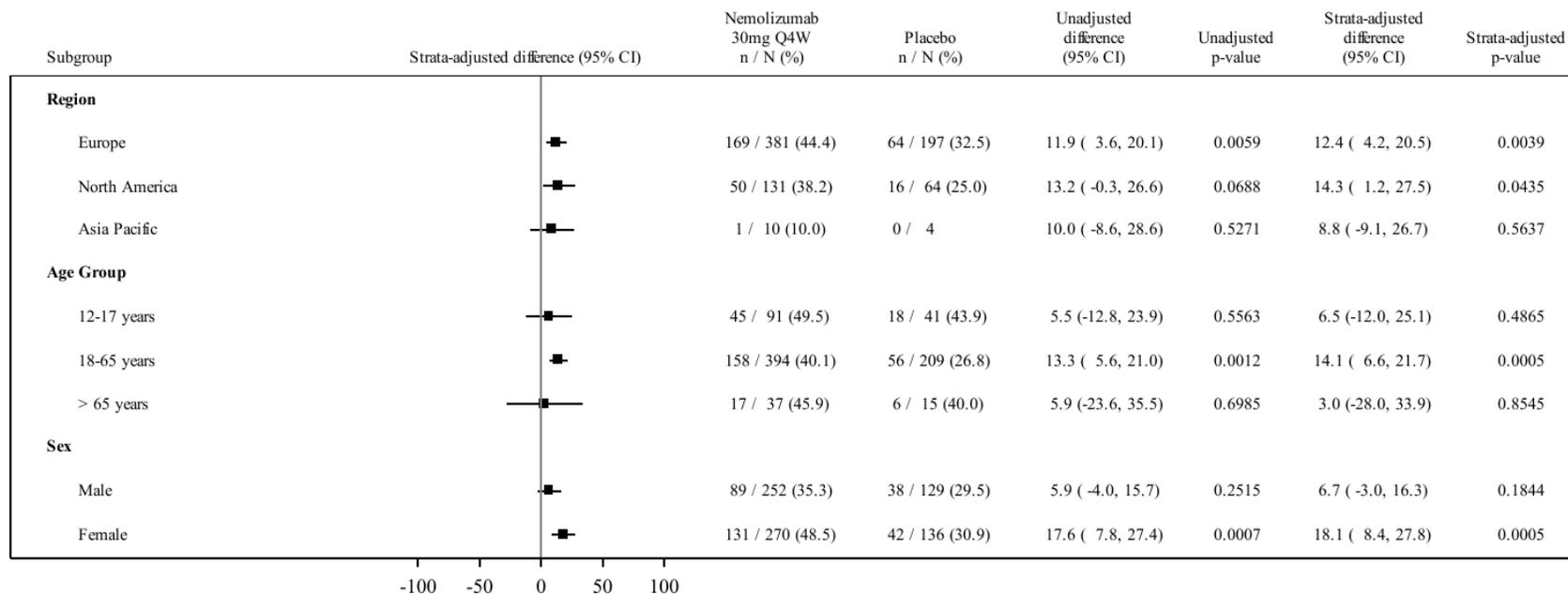
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator’s Global Assessment; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
IGA success is defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-48 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



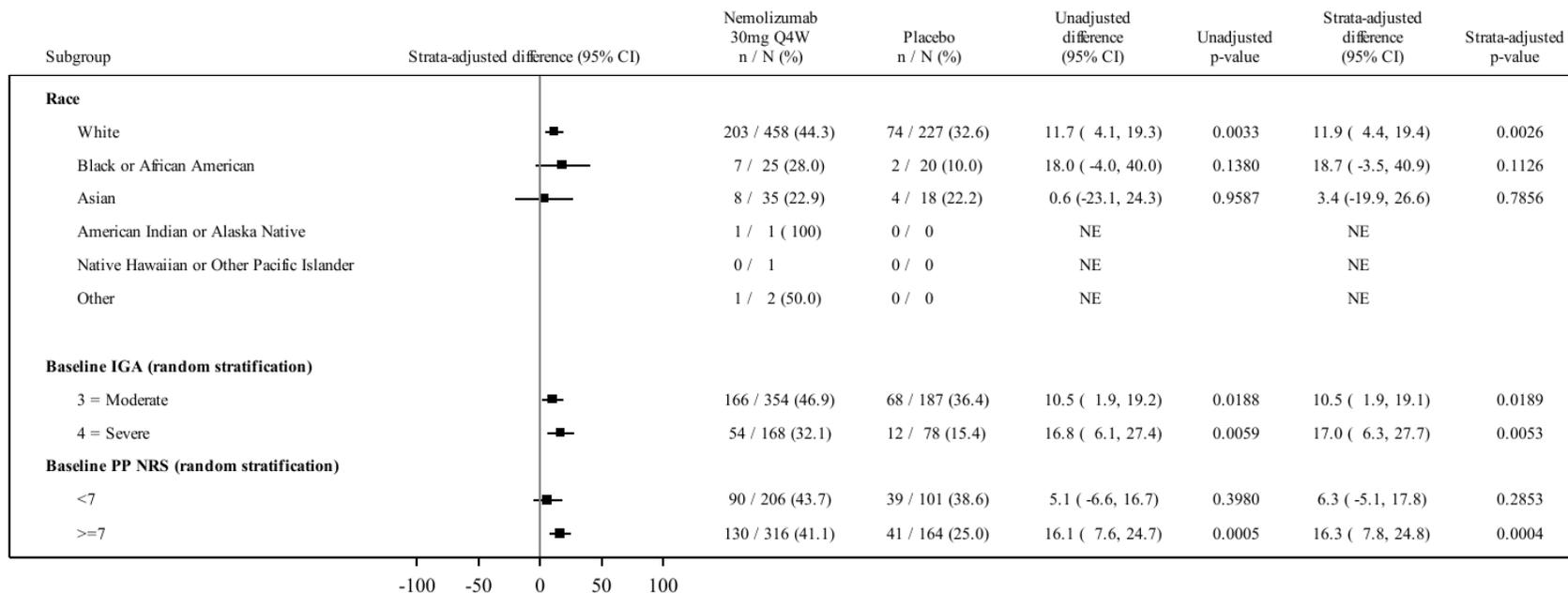
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-49 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



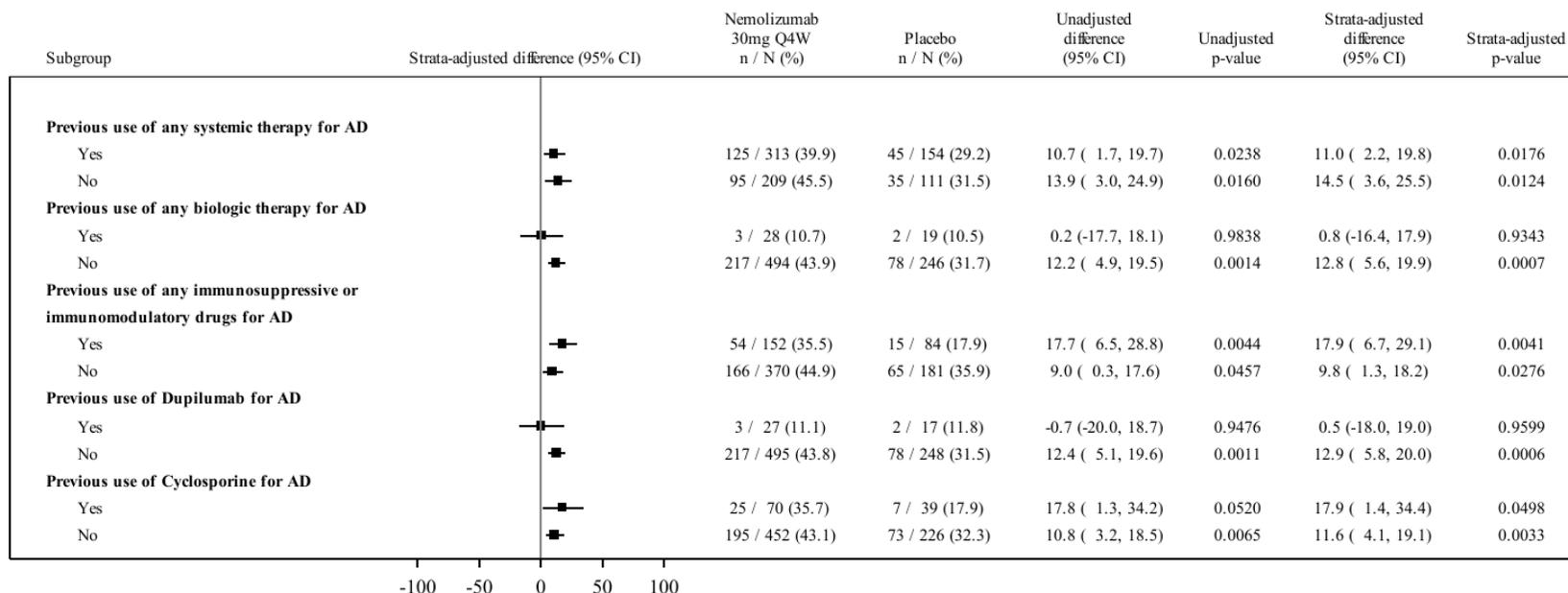
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-50 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



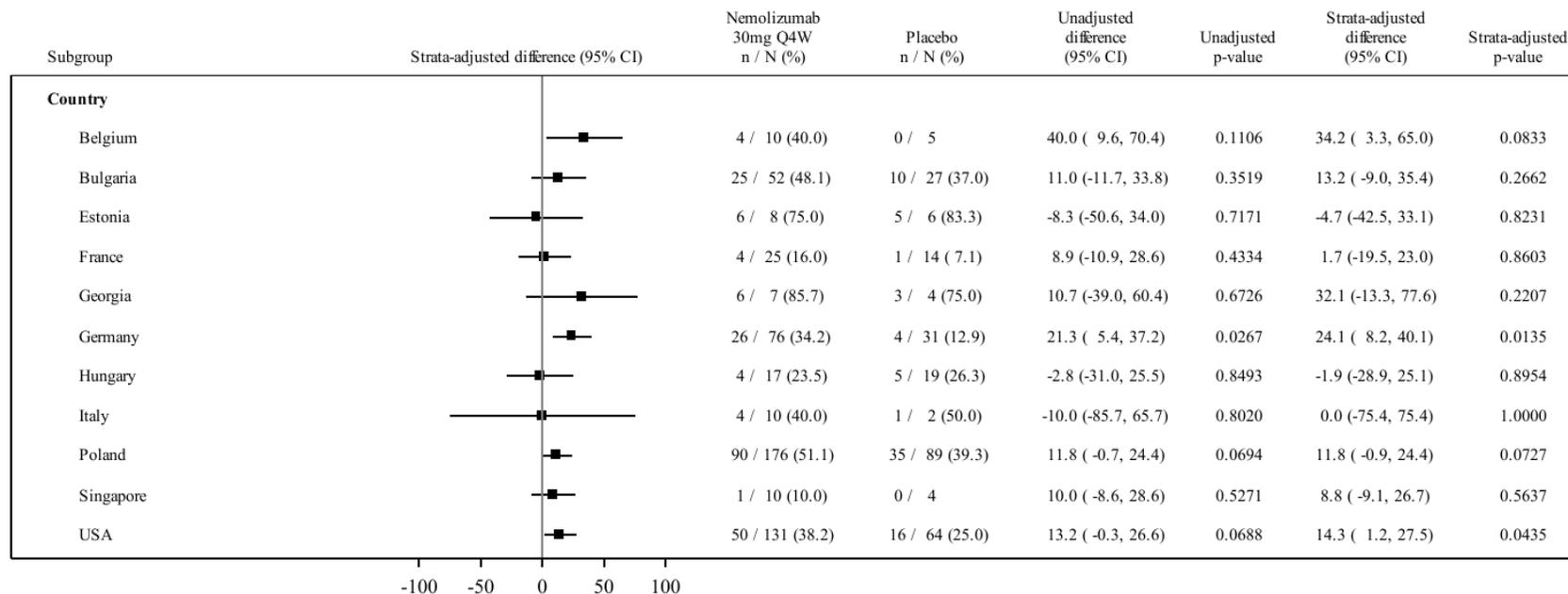
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as $\geq 75\%$ improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-51 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with EASI-75 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population



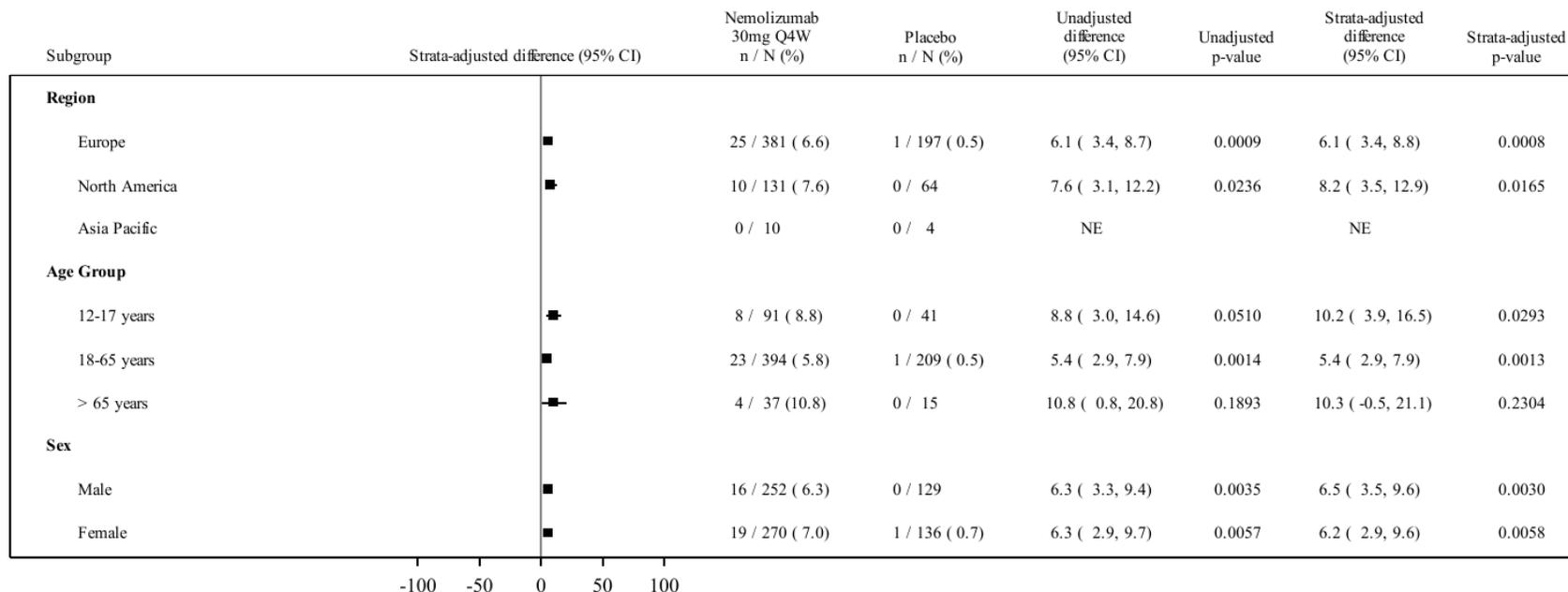
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
EASI-75 defined as ≥ 75% improvement in EASI from Baseline.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Baseline value is the last valid value prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-52 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt EASI-75 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



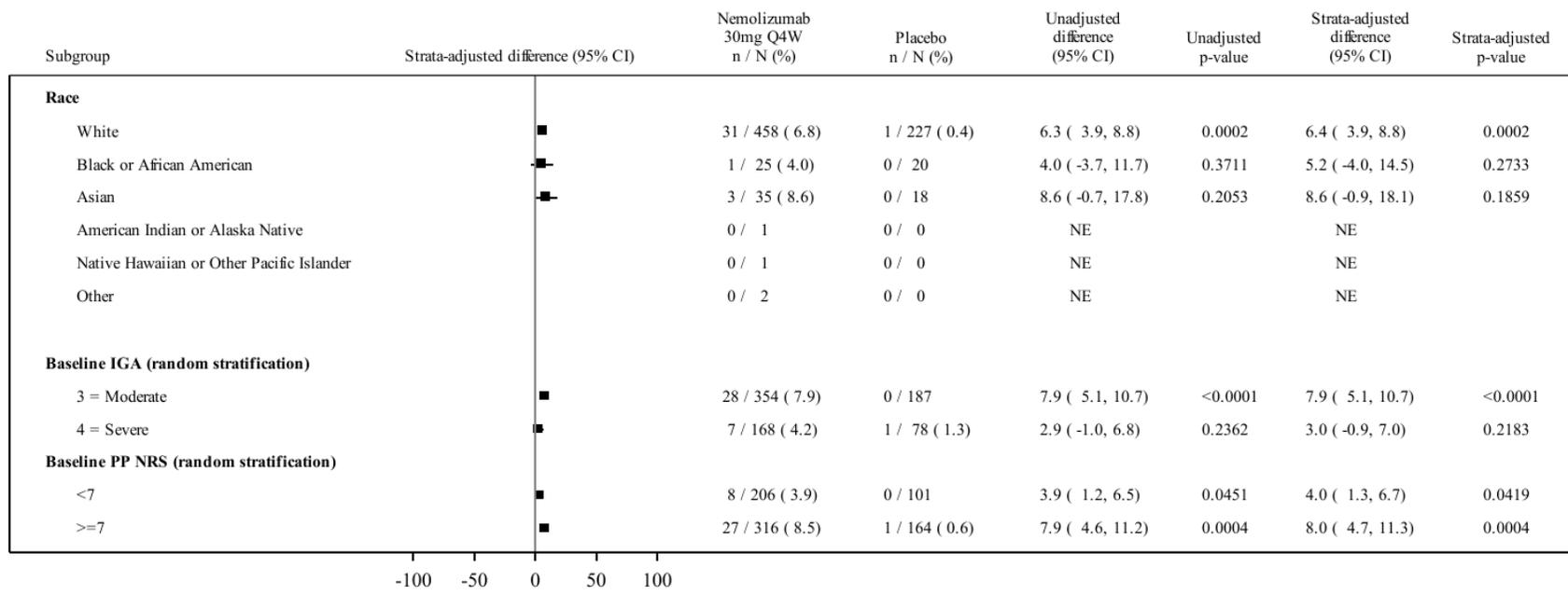
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-53 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



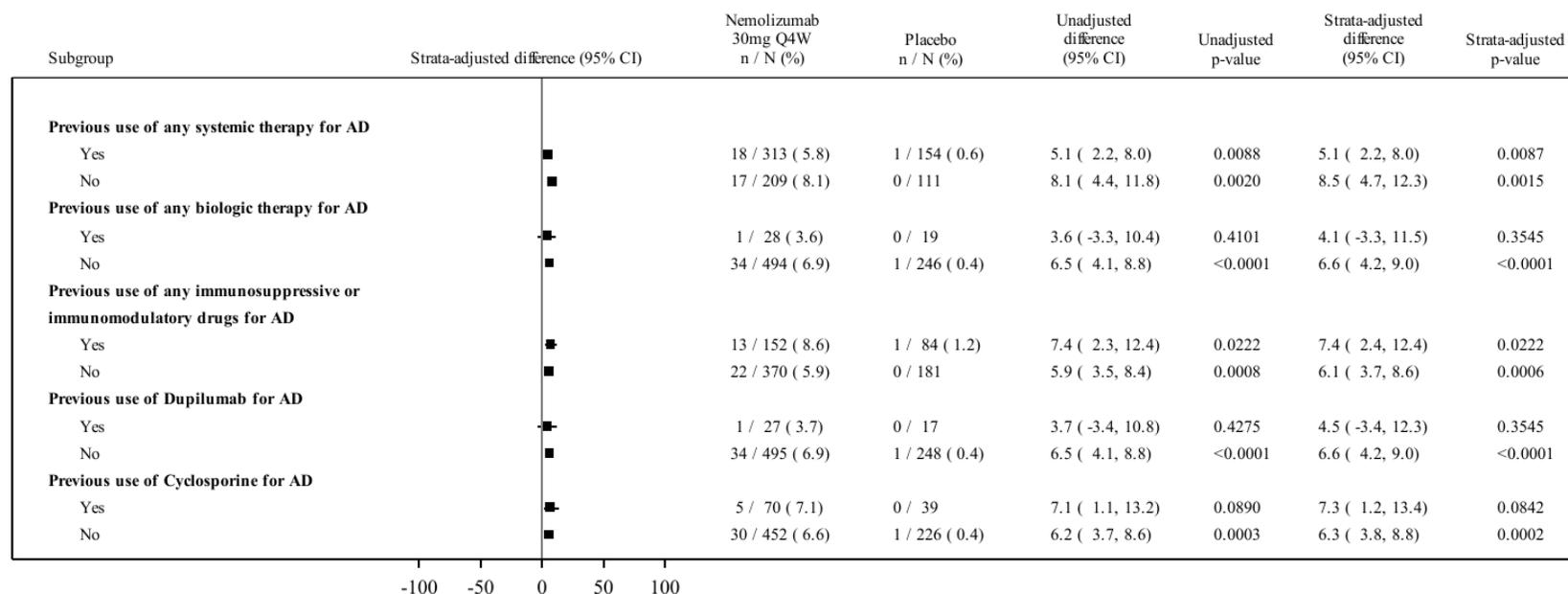
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-54 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



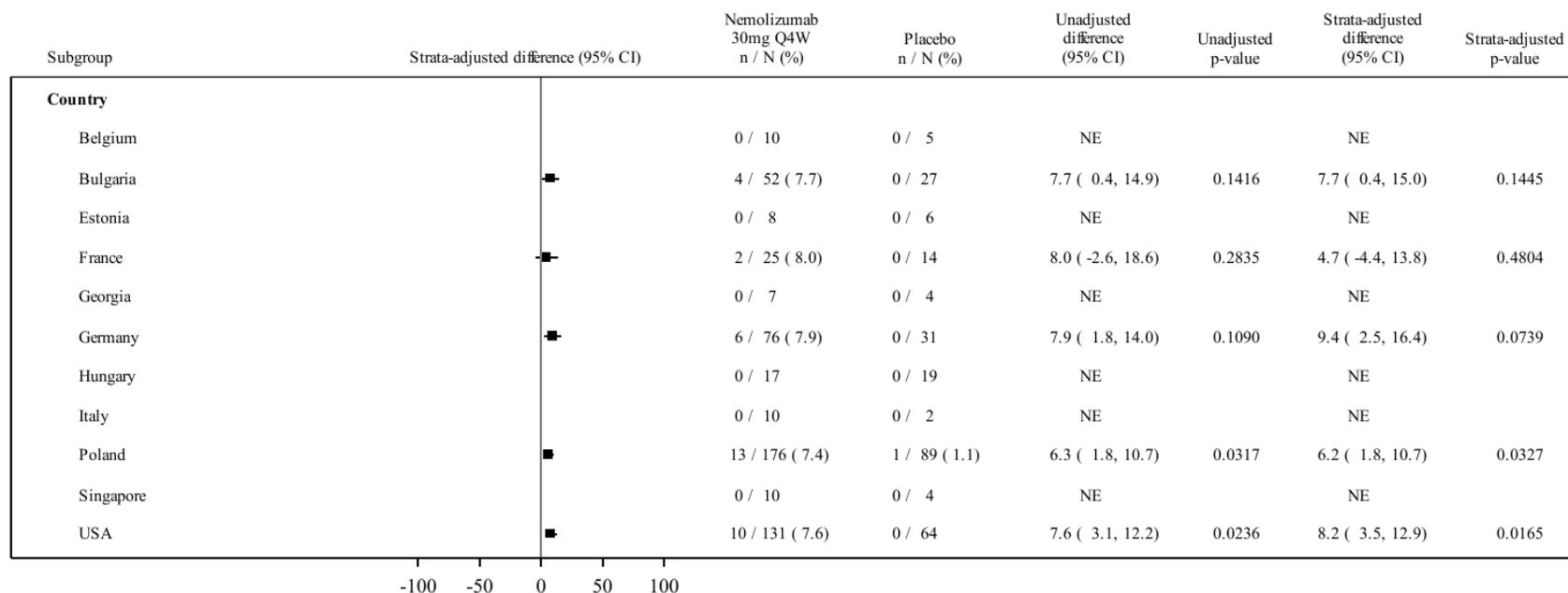
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-55 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 1



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-56 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe	■	73 / 381 (19.2)	4 / 197 (2.0)	17.1 (12.7, 21.5)	<0.0001	17.1 (12.7, 21.5)	<0.0001
North America	■	15 / 131 (11.5)	1 / 64 (1.6)	9.9 (3.6, 16.1)	0.0185	10.0 (3.8, 16.3)	0.0177
Asia Pacific		0 / 10	0 / 4	NE		NE	
Age Group							
12-17 years	■	14 / 91 (15.4)	3 / 41 (7.3)	8.1 (-2.8, 19.0)	0.2021	9.7 (-1.0, 20.5)	0.1304
18-65 years	■	70 / 394 (17.8)	2 / 209 (1.0)	16.8 (12.8, 20.8)	<0.0001	16.8 (12.7, 20.8)	<0.0001
> 65 years	■	4 / 37 (10.8)	0 / 15	10.8 (0.8, 20.8)	0.1893	11.4 (0.1, 22.6)	0.1949
Sex							
Male	■	40 / 252 (15.9)	2 / 129 (1.6)	14.3 (9.3, 19.3)	<0.0001	14.5 (9.6, 19.5)	<0.0001
Female	■	48 / 270 (17.8)	3 / 136 (2.2)	15.6 (10.4, 20.8)	<0.0001	15.7 (10.5, 20.9)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-57 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White	■	82 / 458 (17.9)	4 / 227 (1.8)	16.1 (12.2, 20.0)	<0.0001	16.2 (12.3, 20.1)	<0.0001
Black or African American	■	2 / 25 (8.0)	0 / 20	8.0 (-2.6, 18.6)	0.2007	8.8 (-2.9, 20.6)	0.1850
Asian	■	4 / 35 (11.4)	1 / 18 (5.6)	5.9 (-9.1, 20.8)	0.4926	6.4 (-7.9, 20.7)	0.4439
American Indian or Alaska Native		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		0 / 2	0 / 0	NE		NE	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate	■	61 / 354 (17.2)	3 / 187 (1.6)	15.6 (11.3, 20.0)	<0.0001	15.6 (11.3, 19.9)	<0.0001
4 = Severe	■	27 / 168 (16.1)	2 / 78 (2.6)	13.5 (6.9, 20.1)	0.0023	13.8 (7.2, 20.3)	0.0020
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7	■	27 / 206 (13.1)	0 / 101	13.1 (8.5, 17.7)	0.0001	13.1 (8.5, 17.8)	0.0001
≥ 7	■	61 / 316 (19.3)	5 / 164 (3.0)	16.3 (11.2, 21.3)	<0.0001	16.3 (11.2, 21.4)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.

Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.

If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.

Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.

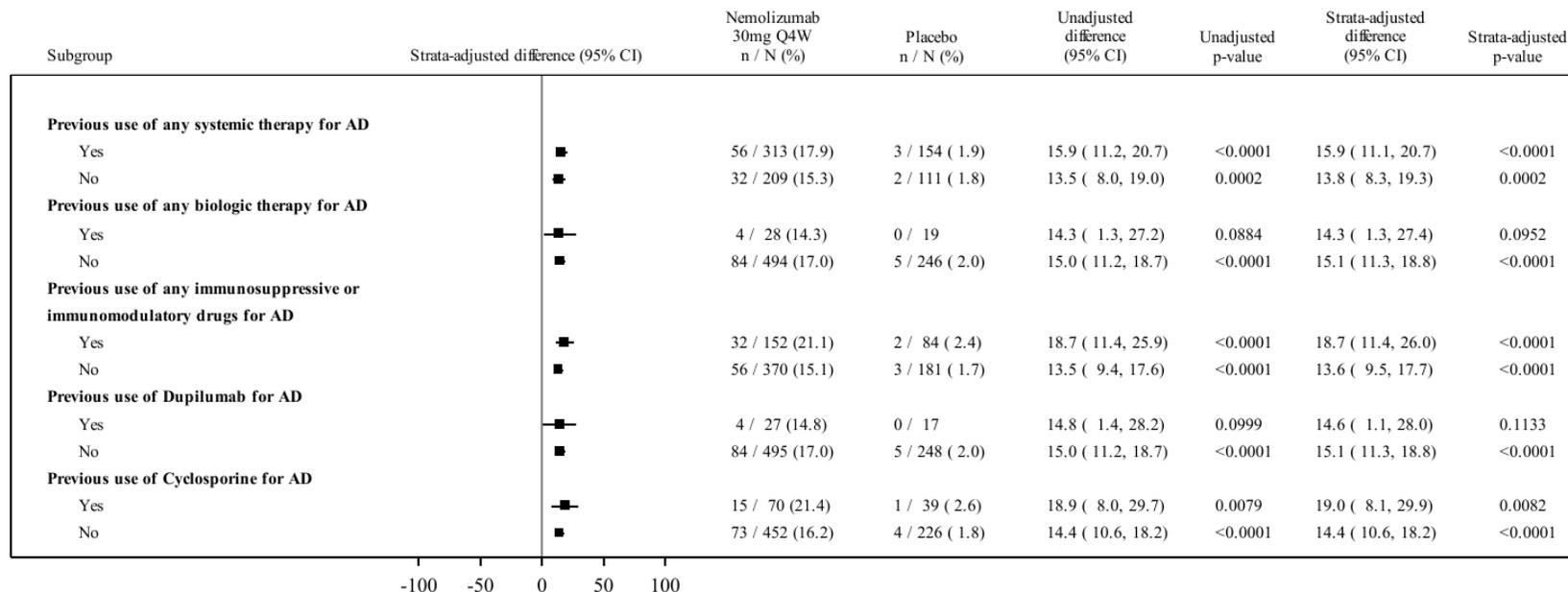
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-58 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2



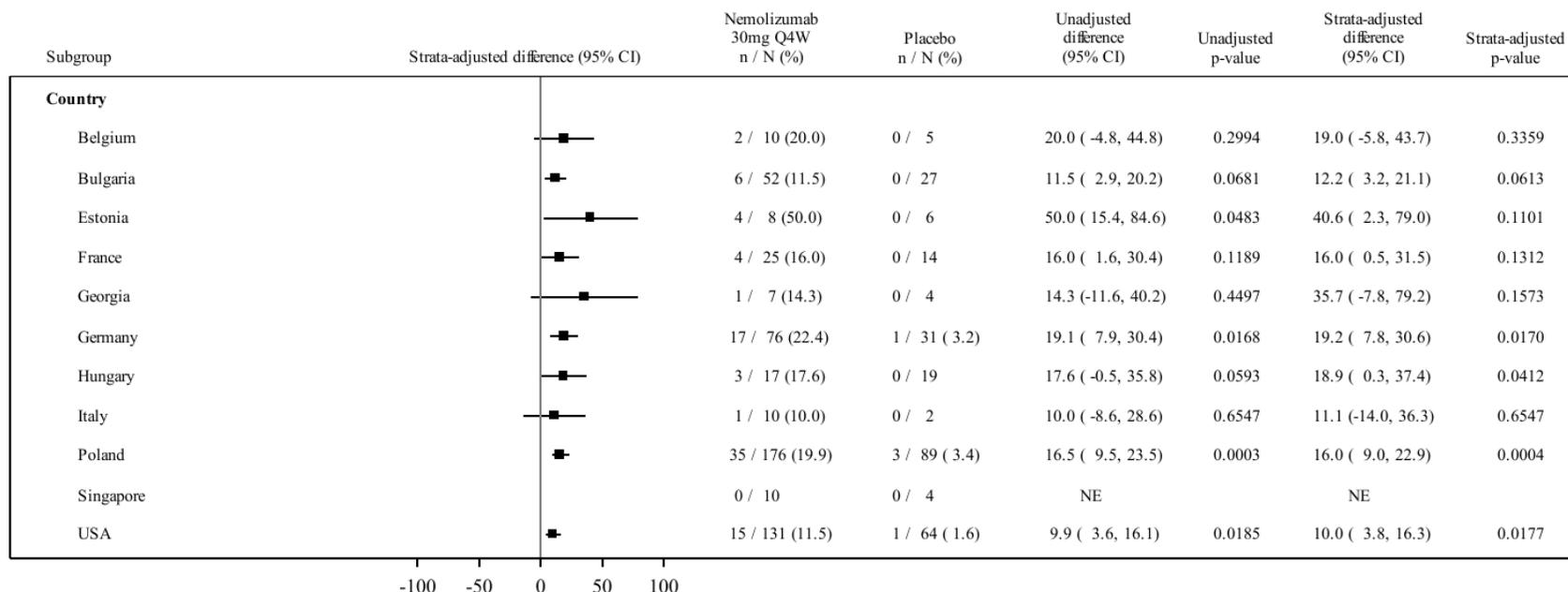
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
 Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
 If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
 Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
 Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
 Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-59 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 2



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-60 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 2 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe		114 / 381 (29.9)	13 / 197 (6.6)	23.3 (17.6, 29.1)	<0.0001	23.3 (17.6, 29.0)	<0.0001
North America		22 / 131 (16.8)	1 / 64 (1.6)	15.2 (8.1, 22.3)	0.0020	14.7 (7.7, 21.7)	0.0022
Asia Pacific		0 / 10	0 / 4	NE		NE	
Age Group							
12-17 years		23 / 91 (25.3)	2 / 41 (4.9)	20.4 (9.3, 31.5)	0.0058	21.2 (10.0, 32.4)	0.0049
18-65 years		104 / 394 (26.4)	11 / 209 (5.3)	21.1 (15.8, 26.4)	<0.0001	21.1 (15.9, 26.4)	<0.0001
> 65 years		9 / 37 (24.3)	1 / 15 (6.7)	17.7 (-1.1, 36.4)	0.1472	22.1 (3.9, 40.2)	0.0954
Sex							
Male		65 / 252 (25.8)	7 / 129 (5.4)	20.4 (13.7, 27.0)	<0.0001	20.9 (14.4, 27.4)	<0.0001
Female		71 / 270 (26.3)	7 / 136 (5.1)	21.1 (14.7, 27.6)	<0.0001	21.3 (14.9, 27.7)	<0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-61 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		124 / 458 (27.1)	14 / 227 (6.2)	20.9 (15.8, 26.0)	<0.0001	20.9 (15.9, 26.0)	<0.0001
Black or African American		5 / 25 (20.0)	0 / 20	20.0 (4.3, 35.7)	0.0359	21.3 (4.3, 38.3)	0.0248
Asian		6 / 35 (17.1)	0 / 18	17.1 (4.7, 29.6)	0.0646	18.0 (5.0, 30.9)	0.0594
American Indian or Alaska Native		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		1 / 2 (50.0)	0 / 0	NE		NE	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		90 / 354 (25.4)	10 / 187 (5.3)	20.1 (14.5, 25.6)	<0.0001	20.1 (14.6, 25.6)	<0.0001
4 = Severe		46 / 168 (27.4)	4 / 78 (5.1)	22.3 (13.9, 30.6)	<0.0001	22.7 (14.4, 31.0)	<0.0001
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		40 / 206 (19.4)	1 / 101 (1.0)	18.4 (12.7, 24.2)	<0.0001	18.4 (12.6, 24.1)	<0.0001
≥ 7		96 / 316 (30.4)	13 / 164 (7.9)	22.5 (15.9, 29.0)	<0.0001	22.5 (15.9, 29.0)	<0.0001

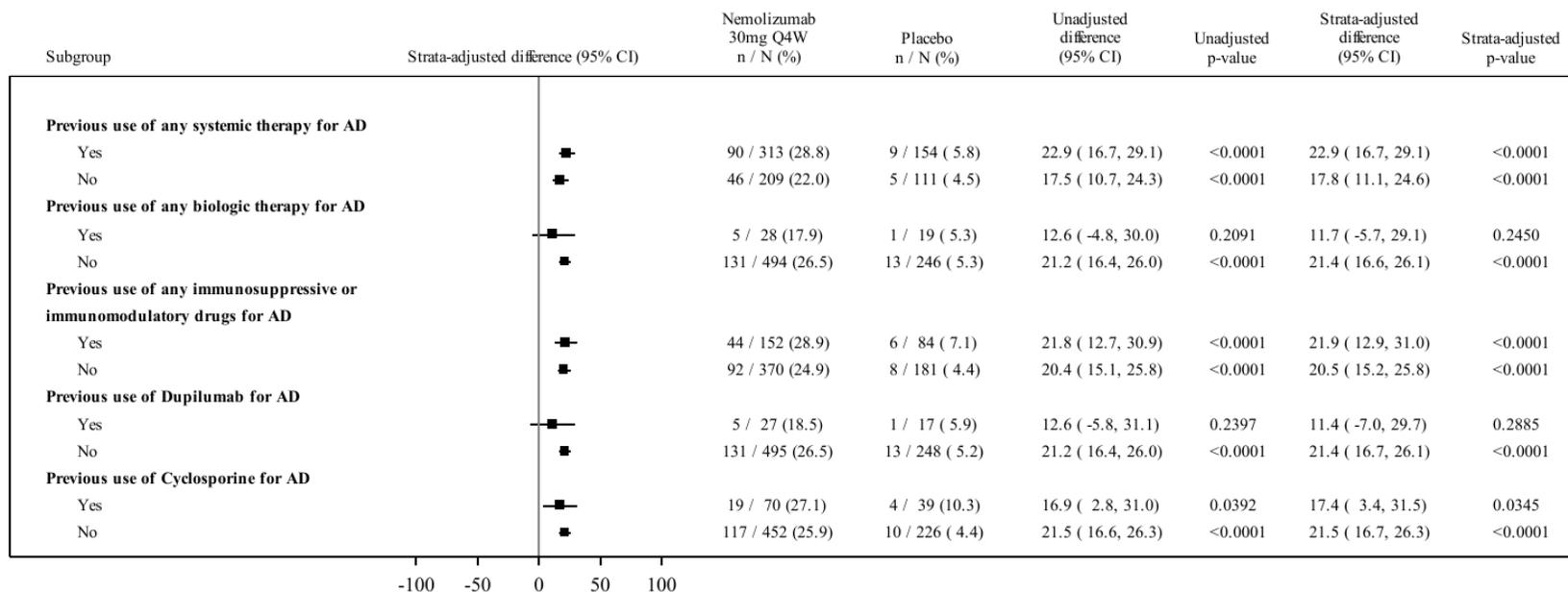
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-62 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



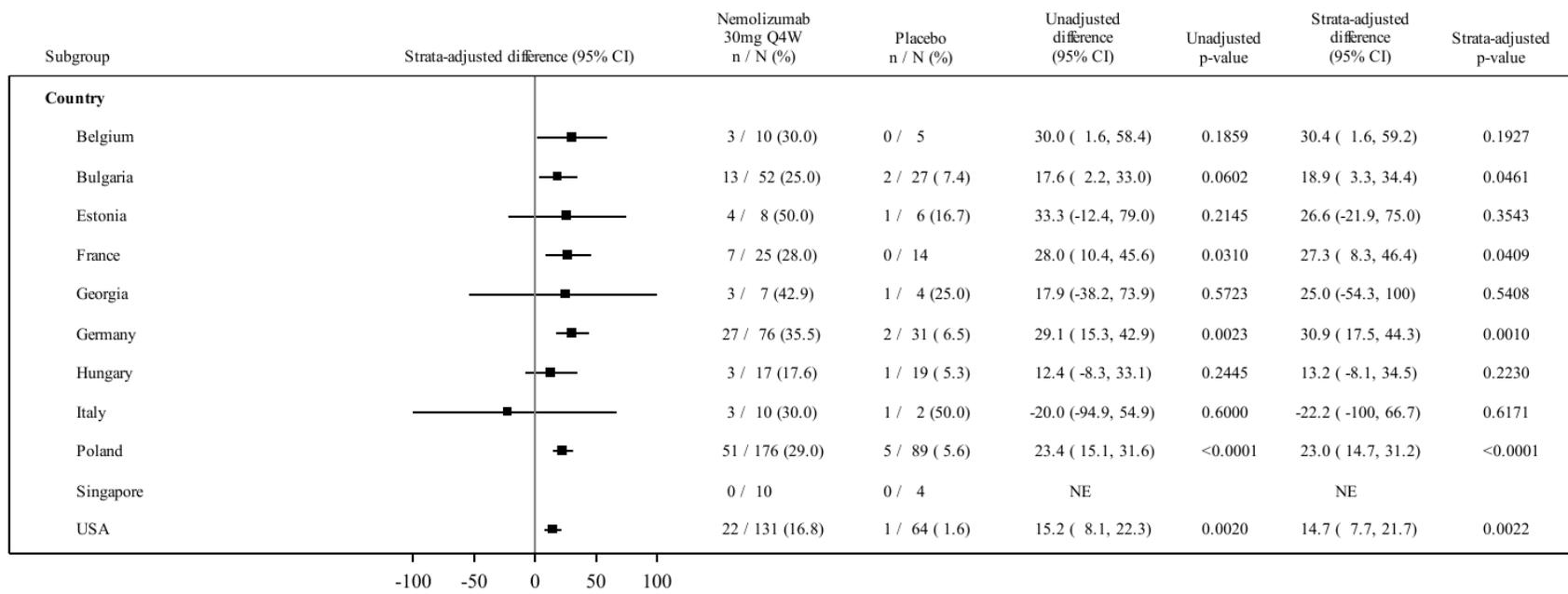
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-63 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



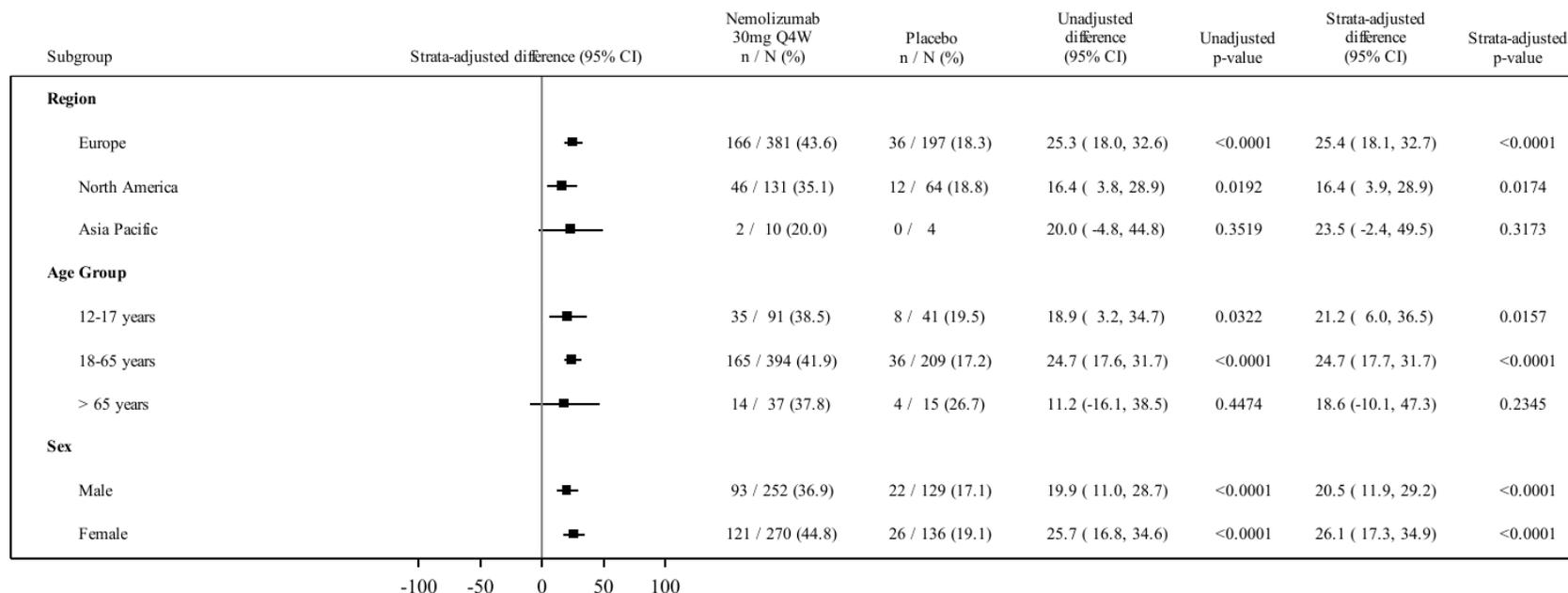
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-64 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-65 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		194 / 458 (42.4)	43 / 227 (18.9)	23.4 (16.6, 30.2)	<0.0001	23.5 (16.8, 30.3)	<0.0001
Black or African American		9 / 25 (36.0)	2 / 20 (10.0)	26.0 (3.0, 49.0)	0.0461	28.7 (6.3, 51.1)	0.0237
Asian		10 / 35 (28.6)	3 / 18 (16.7)	11.9 (-10.9, 34.7)	0.3447	11.5 (-11.0, 33.9)	0.3601
American Indian or Alaska Native		1 / 1 (100)	0 / 0	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		0 / 2	0 / 0	NE		NE	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		142 / 354 (40.1)	35 / 187 (18.7)	21.4 (13.8, 29.0)	<0.0001	21.4 (13.9, 28.9)	<0.0001
4 = Severe		72 / 168 (42.9)	13 / 78 (16.7)	26.2 (15.0, 37.3)	<0.0001	27.4 (16.4, 38.4)	<0.0001
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		61 / 206 (29.6)	13 / 101 (12.9)	16.7 (7.7, 25.8)	0.0013	17.1 (8.1, 26.2)	0.0010
≥ 7		153 / 316 (48.4)	35 / 164 (21.3)	27.1 (18.7, 35.4)	<0.0001	27.1 (18.7, 35.4)	<0.0001

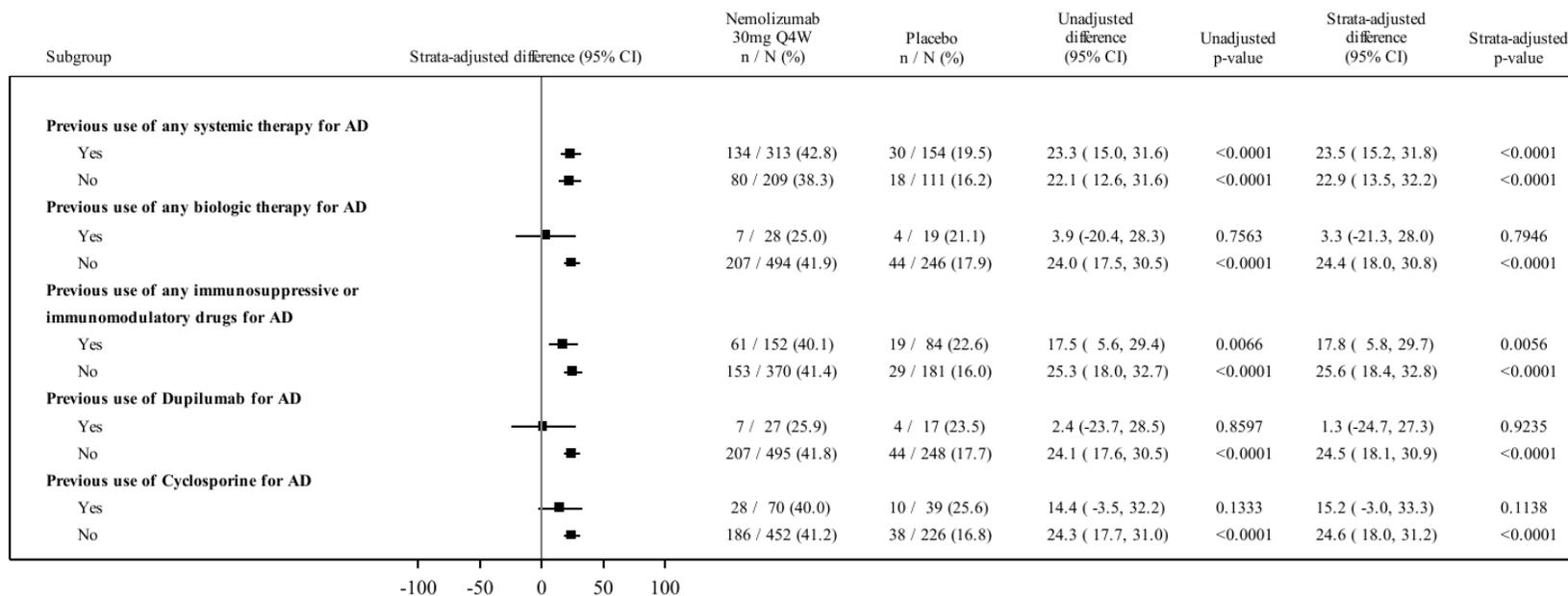
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-66 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



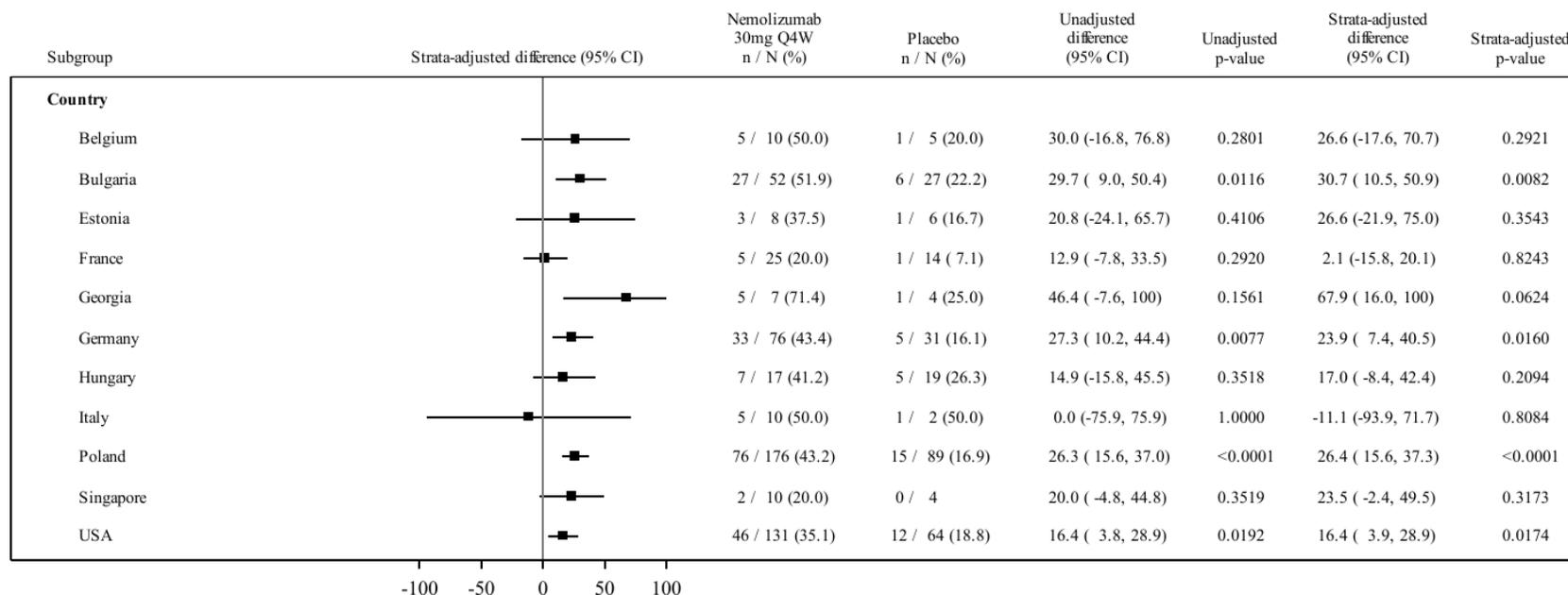
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-67 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement ≥ 4 at Weeks 1, 2, 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



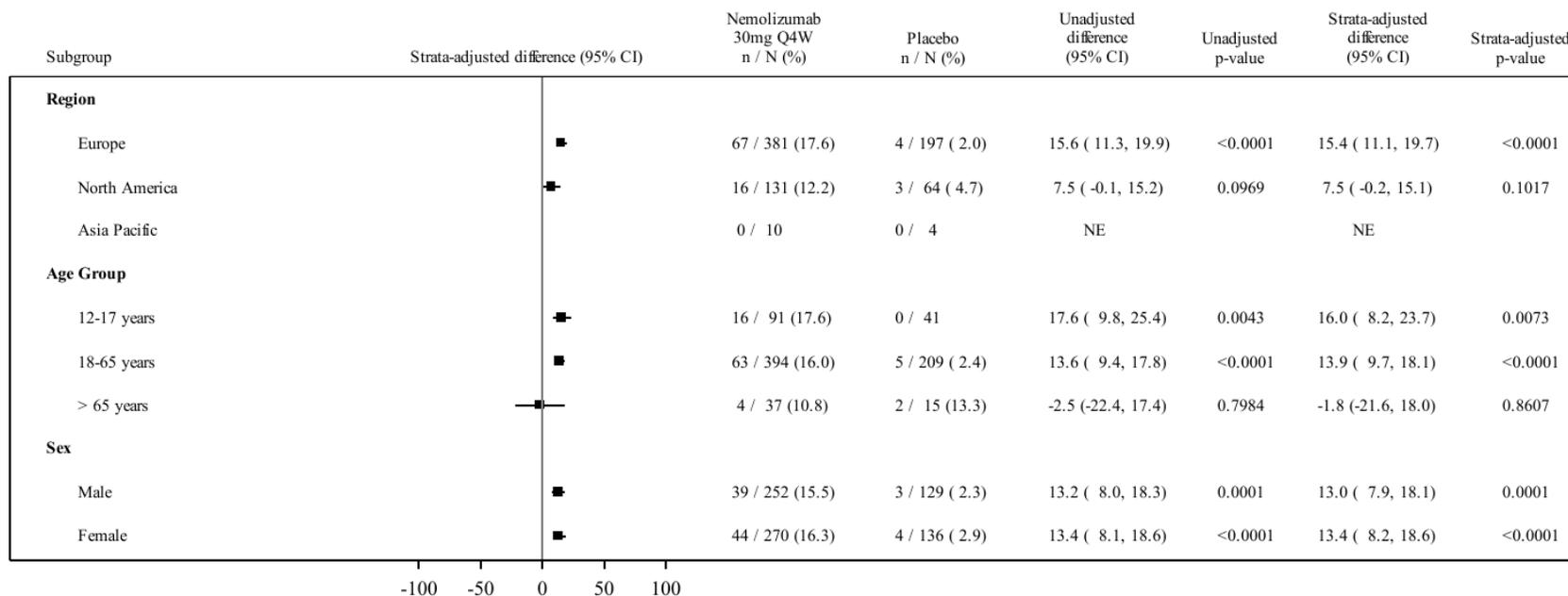
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit is considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-68 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-69 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Race							
White		77 / 458 (16.8)	7 / 227 (3.1)	13.7 (9.6, 17.8)	<0.0001	13.7 (9.6, 17.7)	<0.0001
Black or African American		1 / 25 (4.0)	0 / 20	4.0 (-3.7, 11.7)	0.3711	5.2 (-4.0, 14.5)	0.2733
Asian		4 / 35 (11.4)	0 / 18	11.4 (0.9, 22.0)	0.1395	12.8 (1.5, 24.0)	0.1120
American Indian or Alaska Native		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0 / 1	0 / 0	NE		NE	
Other		1 / 2 (50.0)	0 / 0	NE		NE	
Baseline IGA (random stratification)							
3 = Moderate		64 / 354 (18.1)	6 / 187 (3.2)	14.9 (10.1, 19.6)	<0.0001	14.9 (10.1, 19.6)	<0.0001
4 = Severe		19 / 168 (11.3)	1 / 78 (1.3)	10.0 (4.6, 15.4)	0.0075	9.3 (4.0, 14.6)	0.0101
Baseline PP NRS (random stratification)							
<7		48 / 206 (23.3)	5 / 101 (5.0)	18.4 (11.2, 25.5)	<0.0001	18.4 (11.2, 25.5)	<0.0001
>=7		35 / 316 (11.1)	2 / 164 (1.2)	9.9 (6.0, 13.7)	0.0001	9.9 (6.1, 13.8)	0.0001

Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-70 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes	■	52 / 313 (16.6)	3 / 154 (1.9)	14.7 (10.0, 19.3)	<0.0001	14.6 (9.9, 19.2)	<0.0001
No	■	31 / 209 (14.8)	4 / 111 (3.6)	11.2 (5.3, 17.2)	0.0022	11.0 (5.1, 16.8)	0.0023
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes	■	3 / 28 (10.7)	0 / 19	10.7 (-0.7, 22.2)	0.1446	12.2 (0.1, 24.3)	0.1028
No	■	80 / 494 (16.2)	7 / 246 (2.8)	13.3 (9.5, 17.2)	<0.0001	13.2 (9.4, 17.0)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes	■	23 / 152 (15.1)	1 / 84 (1.2)	13.9 (7.8, 20.1)	0.0007	13.6 (7.4, 19.7)	0.0009
No	■	60 / 370 (16.2)	6 / 181 (3.3)	12.9 (8.3, 17.5)	<0.0001	13.0 (8.4, 17.5)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes	■	3 / 27 (11.1)	0 / 17	11.1 (-0.7, 23.0)	0.1593	12.6 (0.1, 25.1)	0.1181
No	■	80 / 495 (16.2)	7 / 248 (2.8)	13.3 (9.5, 17.2)	<0.0001	13.2 (9.4, 17.0)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes	■	12 / 70 (17.1)	1 / 39 (2.6)	14.6 (4.5, 24.7)	0.0250	14.2 (3.9, 24.5)	0.0291
No	■	71 / 452 (15.7)	6 / 226 (2.7)	13.1 (9.1, 17.0)	<0.0001	13.1 (9.1, 17.0)	<0.0001

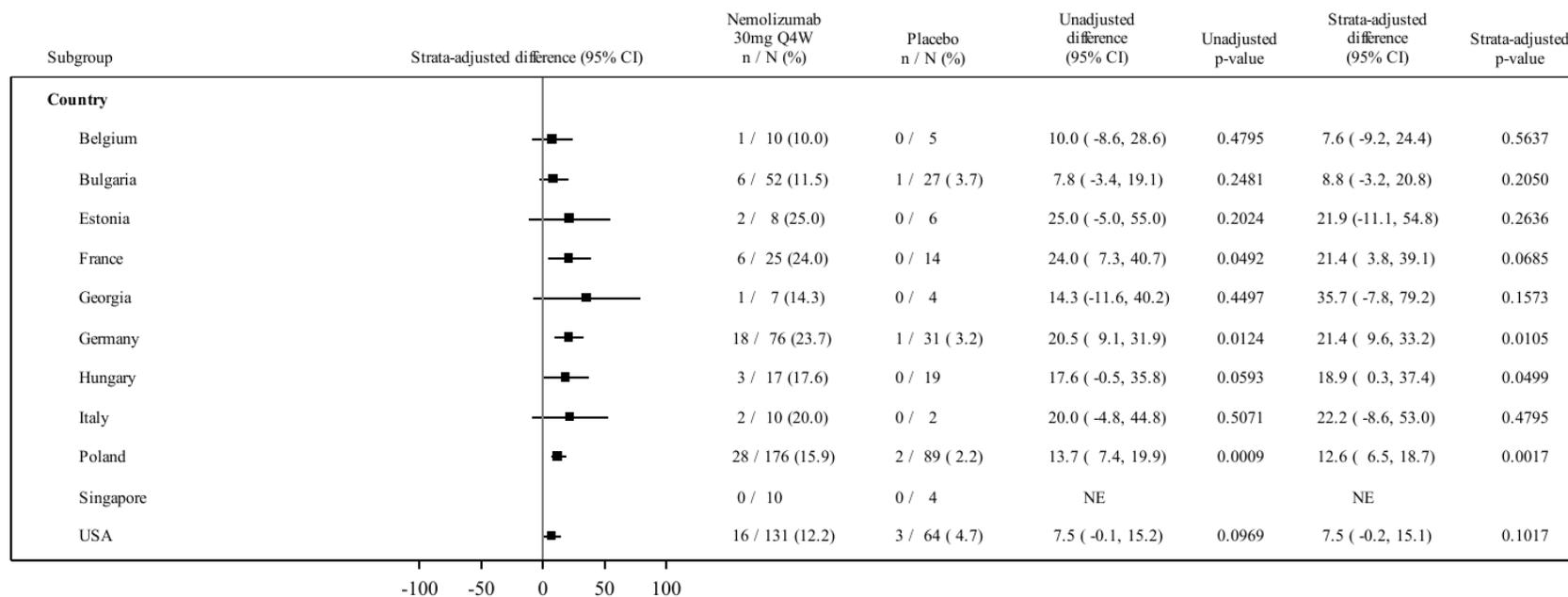
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-71 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 4



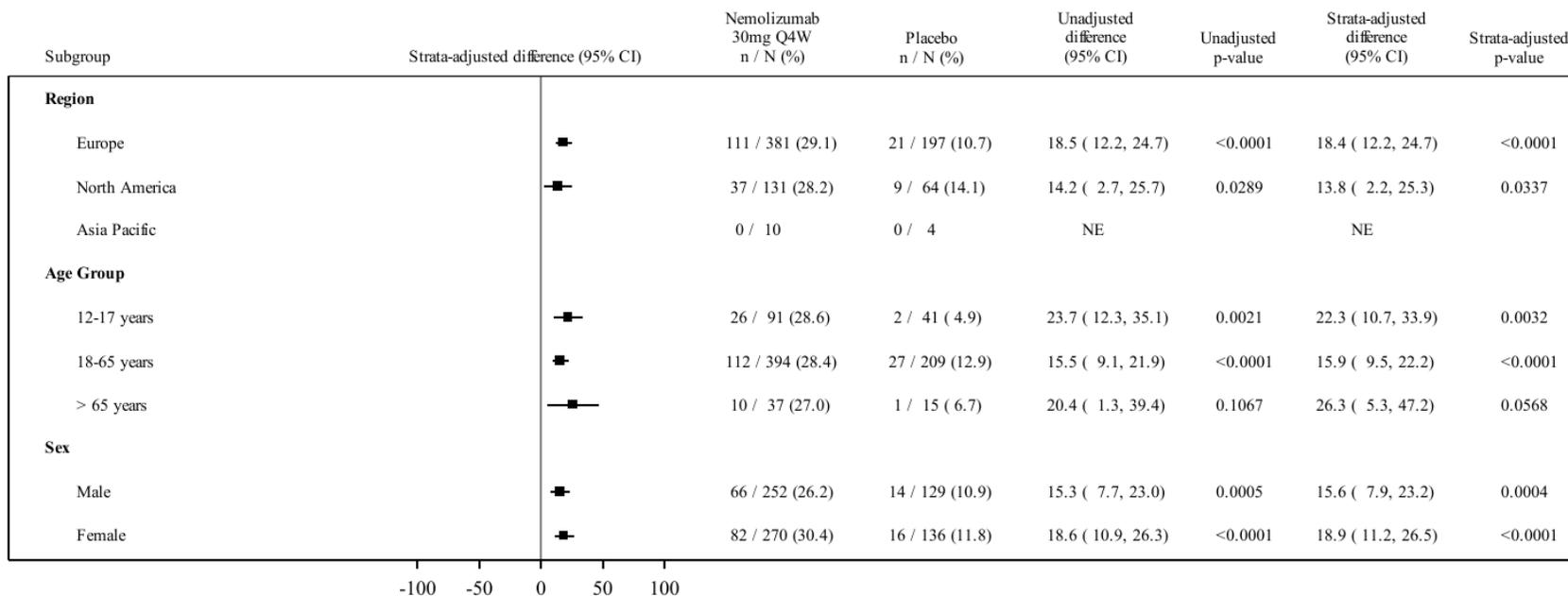
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-72 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



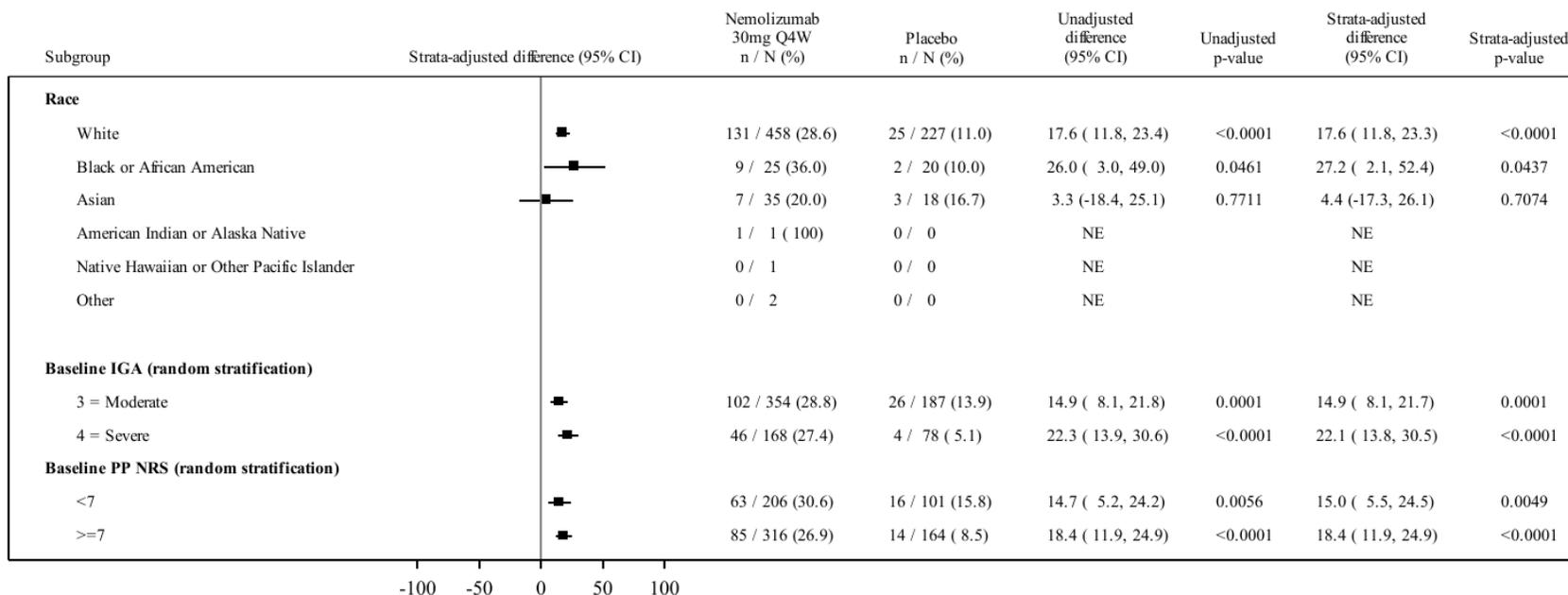
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-73 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



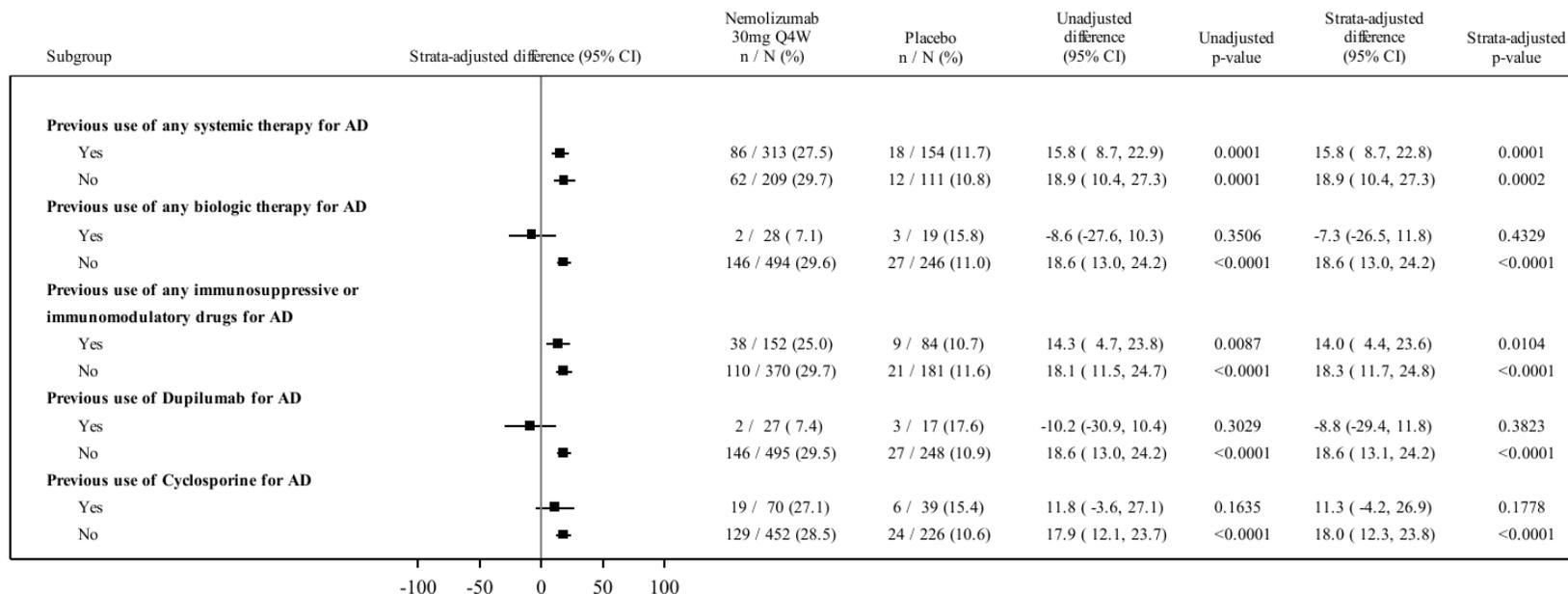
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-74 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



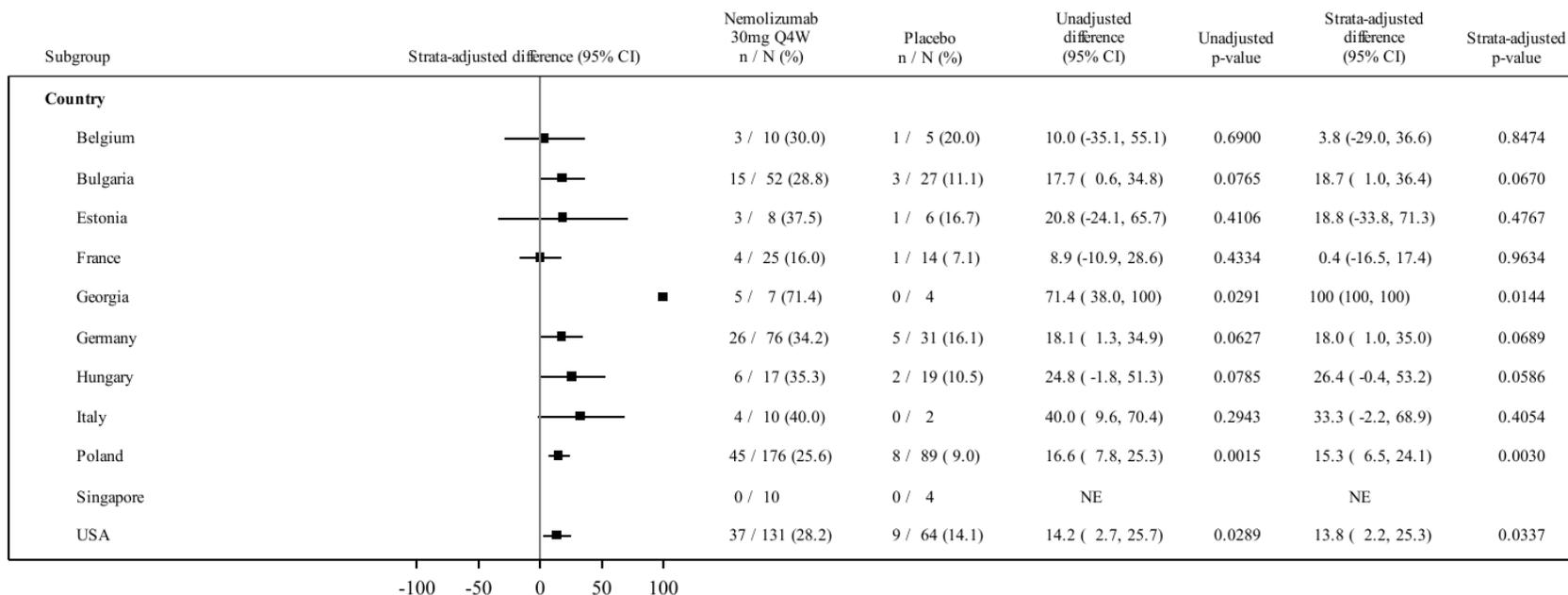
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥7, <7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-75 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS Improvement < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder – Initial Period
ITT Population

Population: Full Population and Week: Week 16



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly PP NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result at a visit are considered non-responders for that visit.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-76 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period
ITT Population

Population: Full Population

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Region							
Europe		134 / 381 (35.2)	34 / 197 (17.3)	17.9 (10.8, 25.0)	<0.0001	17.9 (11.0, 24.9)	<0.0001
North America		39 / 131 (29.8)	9 / 64 (14.1)	15.7 (4.1, 27.3)	0.0171	15.6 (4.1, 27.0)	0.0174
Asia Pacific		2 / 10 (20.0)	0 / 4	20.0 (-4.8, 44.8)	0.3519	23.5 (-2.4, 49.5)	0.3173
Age Group							
12-17 years		27 / 91 (29.7)	7 / 41 (17.1)	12.6 (-2.3, 27.5)	0.1271	12.8 (-1.8, 27.3)	0.1201
18-65 years		134 / 394 (34.0)	33 / 209 (15.8)	18.2 (11.4, 25.0)	<0.0001	18.1 (11.4, 24.8)	<0.0001
> 65 years		14 / 37 (37.8)	3 / 15 (20.0)	17.8 (-7.7, 43.4)	0.2186	28.4 (6.6, 50.2)	0.0517
Sex							
Male		78 / 252 (31.0)	17 / 129 (13.2)	17.8 (9.6, 25.9)	0.0002	18.3 (10.3, 26.3)	<0.0001
Female		97 / 270 (35.9)	26 / 136 (19.1)	16.8 (8.1, 25.6)	0.0005	17.0 (8.4, 25.6)	0.0004

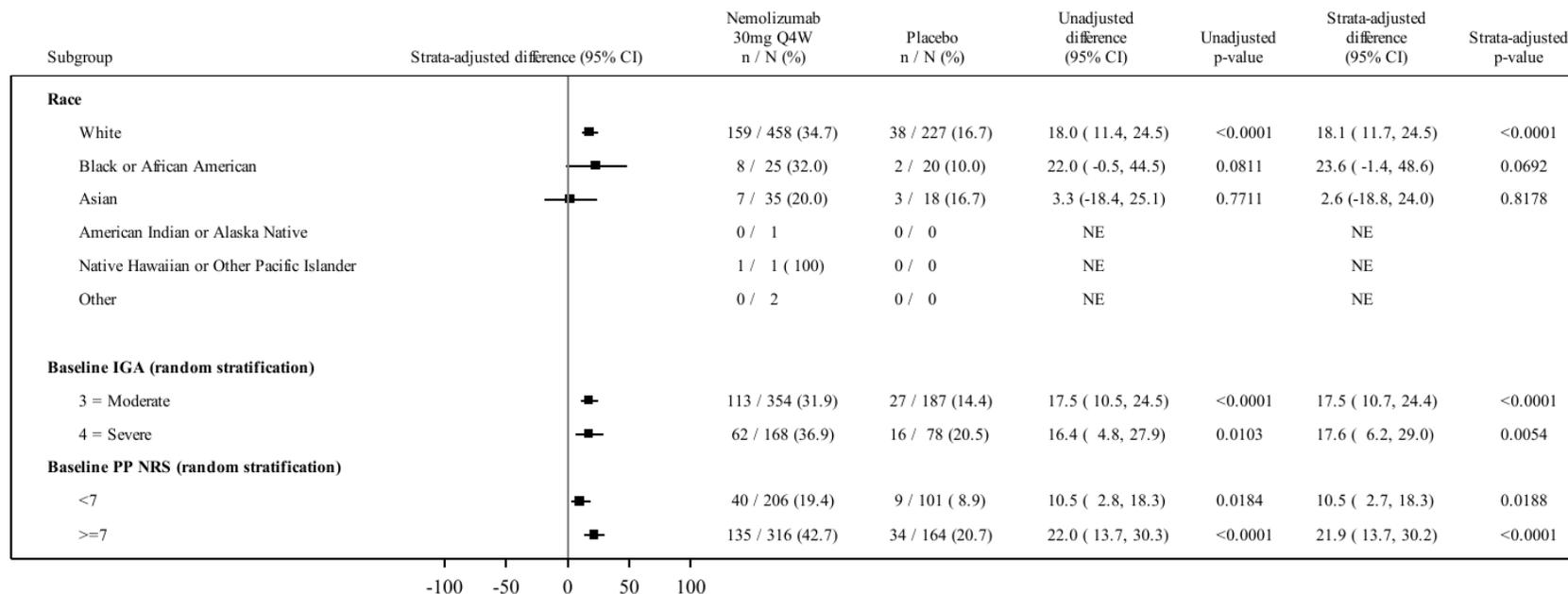
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.
If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
Subjects with missing result are considered non-responders.
Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-77 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 1: Region, Altersgruppe und Geschlecht

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.

Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.

Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.

If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.

Subjects with missing result are considered non-responders.

Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).

Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-78 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 2: Abstammung, Baseline-IGA und Baseline-PP-NRS

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population

Subgroup	Strata-adjusted difference (95% CI)	Nemolizumab 30mg Q4W n / N (%)	Placebo n / N (%)	Unadjusted difference (95% CI)	Unadjusted p-value	Strata-adjusted difference (95% CI)	Strata-adjusted p-value
Previous use of any systemic therapy for AD							
Yes		116 / 313 (37.1)	30 / 154 (19.5)	17.6 (9.3, 25.8)	0.0001	17.7 (9.6, 25.8)	<0.0001
No		59 / 209 (28.2)	13 / 111 (11.7)	16.5 (8.0, 25.1)	0.0008	17.0 (8.7, 25.3)	0.0004
Previous use of any biologic therapy for AD							
Yes		8 / 28 (28.6)	3 / 19 (15.8)	12.8 (-10.6, 36.2)	0.3150	12.3 (-11.3, 35.9)	0.3385
No		167 / 494 (33.8)	40 / 246 (16.3)	17.5 (11.3, 23.8)	<0.0001	17.9 (11.8, 23.9)	<0.0001
Previous use of any immunosuppressive or immunomodulatory drugs for AD							
Yes		60 / 152 (39.5)	21 / 84 (25.0)	14.5 (2.4, 26.6)	0.0253	15.0 (2.9, 27.0)	0.0192
No		115 / 370 (31.1)	22 / 181 (12.2)	18.9 (12.2, 25.6)	<0.0001	19.0 (12.4, 25.6)	<0.0001
Previous use of Dupilumab for AD							
Yes		8 / 27 (29.6)	3 / 17 (17.6)	12.0 (-13.0, 37.0)	0.3769	11.0 (-13.9, 35.9)	0.4182
No		167 / 495 (33.7)	40 / 248 (16.1)	17.6 (11.4, 23.8)	<0.0001	18.0 (11.9, 24.0)	<0.0001
Previous use of Cyclosporine for AD							
Yes		31 / 70 (44.3)	10 / 39 (25.6)	18.6 (0.7, 36.6)	0.0552	20.1 (2.1, 38.1)	0.0379
No		144 / 452 (31.9)	33 / 226 (14.6)	17.3 (11.0, 23.6)	<0.0001	17.3 (11.2, 23.5)	<0.0001

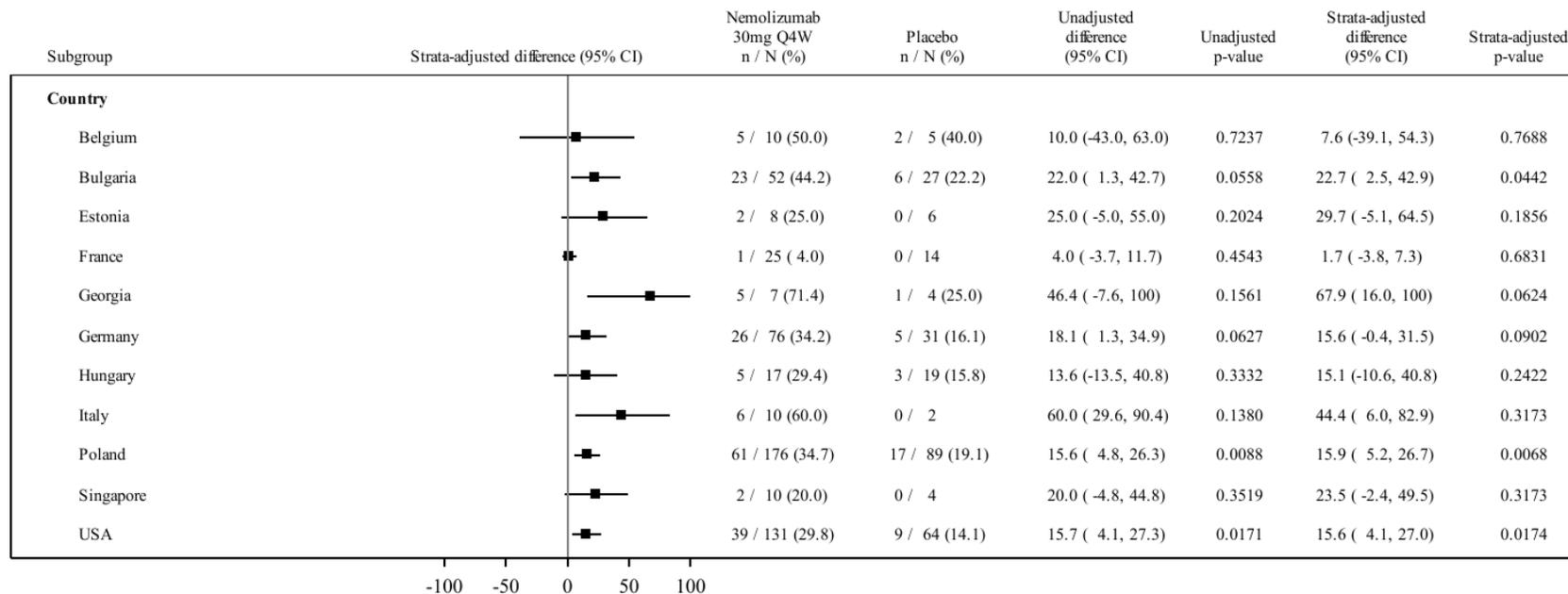
Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated.
 Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group.
 Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available.
 Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period.
 If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure.
 Subjects with missing result are considered non-responders.
 Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population).
 Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-79 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 3: vorherige Behandlung der atopischen Dermatitis

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average SD NRS Improvement ≥ 4 at Week 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder - Initial Period ITT Population

Population: Full Population



Notes: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with available data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale; ITT = intent-to-treat; NE = not estimated. Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group. Weekly SD NRS score is calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value is the weekly score derived using 7 consecutive days diary data up to the date of first injection of study treatment of initial period. If a subject received any rescue therapy, the data after receipt of rescue therapy is considered treatment failure. Subjects with missing result are considered non-responders. Unadjusted p-value is from Mantel-Haenszel Chi-square test. Strata adjusted p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting the randomized stratification variables (IGA severity [3=moderate, 4=severe] and PP NRS [≥ 7 , < 7] for full population; IGA severity only for Baseline PP NRS ≥ 7 population). Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-80 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16 für ARCADIA 2, Teil 4: Land