

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio®)

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 4 B

*Behandlung der mittelschweren bis schweren
Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine
systemische Therapie in Betracht kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	32
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	32
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	33
4.2.5.2.3 Statistische Auswertungen	41
4.2.5.3 Meta-Analysen	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	70

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	70
4.3.1.3.1.1	Morbidität	74
4.3.1.3.1.1.1	Pruritus (PP-NRS).....	74
4.3.1.3.1.1.2	Schlafstörungen (SD-NRS).....	85
4.3.1.3.1.1.3	Schmerz (Schmerz-NRS).....	91
4.3.1.3.1.1.4	PAS.....	94
4.3.1.3.1.1.5	IGA.....	96
4.3.1.3.1.1.6	HADS	99
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI	102
4.3.1.3.1.3	Sicherheit: UE.....	105
4.3.1.3.1.3.1	UE-Gesamtraten	107
4.3.1.3.1.3.2	UESI	108
4.3.1.3.1.3.3	Häufige UE nach SOC und PT.....	109
4.3.1.3.1.3.4	Häufige SUE nach SOC und PT	110
4.3.1.3.1.3.5	Therapieabbrüche nach SOC und PT	111
4.3.1.3.1.3.6	Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit und Fazit.....	112
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	127
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	127
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	136
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	137
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	137
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	137
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	137
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	137
4.6	Referenzliste.....	138
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		143
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		147
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		149
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		150
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		154
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		173
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		192

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1	15
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Nemolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
Tabelle 4-3: Status-Definitionen des IGA.....	37
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungshistorie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungsdauer) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Pruritus (PP-NRS)	74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der PP-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (Zeit bis zur Verbesserung der PP-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS < 2 ; tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS < 2 ; wöchentlicher Durchschnitt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (SD-NRS)	85
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlafstörungen (SD-NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der SD-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Schmerz	91
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts PAS	94
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PAS (Item 5b, abgeheilte Läsionen zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts IGA	96
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt IGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-39: Ergebnisse für IGA (Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts HADS	99
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HADS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt HADS (mittlere Änderung der HADS-A und HADS-D von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts DLQI.....	102
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI (DLQI 0/1 zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI (mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit	105
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-50: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige (d. h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Therapieabbrüche nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	115
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	115
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	122
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	125
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1	129

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	136
Tabelle 4-68 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-69 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-70 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-71 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-72 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OLYMPIA 1	155
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OLYMPIA 1	174

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 24.....	77
Abbildung 4-3: Grafische Darstellung der Zeit bis zur Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4	79
Abbildung 4-4: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit PP-NRS-Wert < 2 (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24	81
Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der PP-NRS (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24	83
Abbildung 4-6: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 24.....	88
Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der SD-NRS (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24	89
Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24	92
Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der mittleren Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24.....	104
Abbildung 4-10 (Anhang): Flow-Chart für OLYMPIA 1.....	172
Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	193
Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	194
Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	195
Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	196
Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht).....	197
Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline).....	198
Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	199
Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	200
Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	201

Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	202
Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	203
Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	204
Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)	205
Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)	206

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ADA	<i>Anti-Drug Antibody</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
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>
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
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Levels</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Registry</i>
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	Hazard Ratio
IAC	Unabhängiges Bewertungskomitee (<i>Independent Adjudication Committee</i>)

Abkürzung	Bedeutung
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
IL-31RA	Interleukin-31-Rezeptor A
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LLT	<i>Lowerst Level Term</i> nach MedDRA
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>
MNAR	<i>Missing Not at Random</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NA	nicht auswertbar
NRS	numerische Rating-Skala
OC	<i>Observed Cases</i>
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
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>
PK	Pharmakokinetik
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>

Abkürzung	Bedeutung
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PUVA	Psoralen-UV-A-Photochemotherapie
Q4W	alle 4 Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SD-NRS	<i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> 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 Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
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>

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 Prurigo nodularis 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 Patienten¹ mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Dupilumab (siehe Modul 3 B).

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 wurde der klinische Studienbericht der dargestellten Studie herangezogen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab wird die RCT OLYMPIA 1 herangezogen. Die Darstellung des Designs und der Methodik dieser Studie erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E sowie Abschnitt 4.3.1.2. Die

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

Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie OLYMPIA 1 sind in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die positiven Studienergebnisse aus 2 pivotalen Phase-III-Studien sowie weiteren Studien belegen, dass Nemolizumab eine erhebliche Erweiterung der bisher unzureichenden Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Prurigo nodularis bedeutet und somit eine wichtige neue Therapieoption ist.

In der Phase-III-Studie OLYMPIA 1 wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kamen. Die Patienten erhielten über 24 Wochen entweder Nemolizumab oder Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erfüllt die Studie nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Des Weiteren liegen Ergebnisse aus der Phase-III-Studie OLYMPIA 2 mit einer 16-wöchigen Behandlungsdauer vor. Die Studie weist ein identisches Studiendesign wie OLYMPIA 1 hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienintervention und Komparator auf. Die Studie erfüllt aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie aufgrund der Studiendauer ebenfalls nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens, bestätigt jedoch die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1.

Somit stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab zur Verfügung, die formal geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren. Die Studie OLYMPIA 1 wird jedoch im Folgenden als bestverfügbare Evidenz dargestellt, um den medizinischen Nutzen von Nemolizumab zu untermauern. Anschließend wird erläutert, welche Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab vorliegen.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1

Endpunktkategorie		OLYMPIA 1
Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)		Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Morbidität		190 vs. 96 Patienten
PP-NRS	Verbesserung ≥ 4	47,4 % vs. 14,6 % RR: 3,20 [1,92; 5,31]; <0,0001

Endpunktkategorie		OLYMPIA 1
Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)		Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
	Zeit bis zur Verbesserung ≥ 4	Median (Tage): 36,0 vs. NA HR: 3,34 [2,30; 4,85]; < 0,0001
	Wert < 2	30,5 % vs. 4,2 % RR: 7,36 [2,75; 19,70]; < 0,0001
SD-NRS: Verbesserung ≥ 4		43,2 % vs. 12,5 % RR: 3,38 [1,94; 5,89]; < 0,0001
Schmerz-NRS		LSMD: -3,09 [-3,89; -2,29]; < 0,0001
PAS-Item 5b	> 75 % abgeheilt	47,9 % vs. 15,6 % RR: 3,00 [1,84; 4,89]; < 0,0001
	100 % abgeheilt	11,1 % vs. 4,2 % RR: 2,65 [0,93; 7,50]; 0,0670
IGA-Behandlungserfolg ¹		30,5 % vs. 9,4 % RR: 3,10 [1,62; 5,93]; 0,0006
HADS	HADS-A	LSMD: -3,28 [-4,62; -1,94]; < 0,0001
	HADS-D	LSMD: -3,39 [-4,77; -2,01]; < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		190 vs. 96 Patienten
DLQI 0/1		24,2 % vs. 4,2 % RR: 5,95 [2,18; 16,28]; 0,0005
Sicherheit		187 vs. 95 Patienten
Jegliche UE		71,7 % vs. 65,3 % RR: 1,06 [1,15; 0,98]; 0,1236
SUE		8,6 % vs. 10,5 % RR: 0,81 [0,38; 1,72]; 0,5884
Todesfälle		0 vs. 1,1 % RD: -0,95 [-2,91; 1,02]; 0,2636
Therapieabbrüche wegen UE		4,8 % vs. 3,2 % RR: 1,52 [0,42; 5,50]; 0,5198
UESI		Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.
Häufige ² UE nach SOC und PT		Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer PT <i>Neurodermitis</i> (LLT <i>Prurigo nodularis</i>) ³ : 9,6 % vs. 20,0 % RR: 0,48 [0,27; 0,87]; 0,0161
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT		Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.
(1) IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert		

Endpunktkategorie	OLYMPIA 1
	Nemolizumab vs. Placebo
Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)	Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
(2) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 10 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm aufgetreten sind (3) In der Studie wurde der PT Neurodermitis (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT Prurigo nodularis zugeordnet ist, als Synonym für Prurigo nodularis verwendet. (4) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 5 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten im Nemolizumab-Arm oder 5 Patienten im Kontrollarm) aufgetreten sind DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i> ; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; NA: nicht auswertbar; NRS: <i>numerische Rating-Skala</i> ; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i> ; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: <i>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i> ; UE: <i>unerwünschtes Ereignis</i> ; UESI: <i>unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</i>	

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 24 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,
- eine Verbesserung psychosozialer 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 und Krankheitsschwere – gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

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

Intensiver und konstanter Pruritus Tag und Nacht ist das Hauptsymptom der Prurigo nodularis. Der anhaltende Pruritus bedingt eine hohe Krankheitslast und führt zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich alltäglicher und beruflicher Aktivitäten und der Lebensqualität [2-4]. Eine schnelle und dauerhafte Verringerung des Pruritus ist somit das wichtigste Therapieziel bei Prurigo nodularis.

In die Studie OLYMPIA 1 wurden ausschließlich Patienten mit schwerem Pruritus eingeschlossen. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte schon 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). Das sehr schnelle Ansprechen auf Nemolizumab zeigte sich auch in der Auswertung der medianen Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS: diese betrug lediglich 36 Tage unter Nemolizumab, d. h. innerhalb von 36 Tagen erreichte die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus.

Im Laufe der Behandlung konnten immer mehr Patienten von der Nemolizumab-Wirkung profitieren. So stieg auch der Anteil der Patienten mit Symptombefreiheit bzw. einer geringen Symptombelast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) schnell und stetig an. In Woche 24 waren über 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

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

Pruritusbedingte Schlafstörungen tragen zur hohen Krankheitslast bei Patienten mit Prurigo nodularis bei [3-5]. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten.

In der Studie OLYMPIA 1 litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter schweren Schlafstörungen. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten bereits ab Tag 3 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 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2). Bis Woche 24 besteht durchweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Nemolizumab gegenüber Placebo. Die Auswertung der Schlaftagebuch-Daten zeigte ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo [6].

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Der Pruritus und die Hautentzündungen bei Prurigo nodularis sind häufig mit Schmerzen assoziiert, die zur Krankheitslast beitragen [3]. Zu Studienbeginn litt die Mehrheit der Patienten in OLYMPIA 1 unter starken und täglichen Schmerzen aufgrund der Prurigo nodularis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte auch für dieses Symptom eine schnelle und gegenüber Placebo statistisch signifikante Verringerung gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3).

Verbesserung der Hautsymptomatik (Prurigo Activity Score [PAS], Investigator's Global Assessment [IGA])

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind die Hautveränderungen (noduläre Läsionen sowie durch das Kratzen induzierte Exkoriationen, Blutungen und Narben) das sichtbare Zeichen der Prurigo nodularis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten

Hautarealen [3]. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen stellt daher ein weiteres wichtiges Therapieziel bei Prurigo nodularis dar.

Ausmaß und Schwere der Hautveränderung wurden in OLYMPIA 1 mittels PAS und IGA erfasst. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d.h. eine über 75%ige Abheilung der pruriginösen Läsionen und/oder ein 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 psychosozialer Beeinträchtigungen (Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score [HADS-A] bzw. – Depression Score [HADS-D])

Die Prurigo nodularis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen, Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Prurigo nodularis signifikant häufiger sowohl im Vergleich zur Gesamtbevölkerung als auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauterkrankungen auf [7-10].

Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in OLYMPIA 1 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und der 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 4.3.1.3.1.1.6).

Verbesserung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])

Die Prurigo nodularis führt zu einer erheblichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der anhaltende, intensive Pruritus wird von den Patienten als Hauptgrund hierfür angegeben, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei [2, 7, 11-13].

So empfand auch die deutliche Mehrheit der Patienten der Studie OLYMPIA 1 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitsschwere erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität (d.h. DLQI 0/1). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich schnell und statistisch signifikant stärker durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich in OLYMPIA 1 als mit Placebo vergleichbar: Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Nemolizumab und Placebo hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Therapieabbrüchen wegen UE, Todesfällen, UE von speziellem Interesse (UESI) sowie häufiger UE nach SOC und PT (*System Organ Class* bzw. *Preferred Term* nach MedDRA). Schwerwiegende UESI traten selten auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und [6]). Unter den häufigen UE zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Häufige SUE kamen in OLYMPIA 1 nicht vor.

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

Die Studie OLYMPIA 1 belegt mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine sehr schnelle und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der Prurigo nodularis einhergehen. Die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 wurden durch die 16-wöchige Phase-III-Studie OLYMPIA 2 bestätigt. Beide Studien weisen ein identisches Studiendesign hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Studienintervention, Komparator und Endpunkten auf, und unterscheiden sich lediglich in der Behandlungsdauer. Die primären und wichtige sekundäre Endpunkte wurden in beiden Studien zu Woche 16 erhoben und zeigen konsistente Ergebnisse [14, 15].

Der sehr schnelle Wirkeintritt im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen wurde zudem bereits in einer Post-hoc-Analyse der Phase-II-Studie RD.03.SPR.115828 gezeigt: Hier ergab sich im Vergleich von Nemolizumab mit Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Pruritus innerhalb von 48 Stunden sowie eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Schlafes ab Tag 4 [16].

In der noch laufenden *Long-Term-Extension*-(LTE-)Studie RD.06.SPR.202699 wird die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Nemolizumab bei Patienten, die zuvor an einer der Phase-III- oder Phase-II-Studien teilgenommen hatten, untersucht. Bisherige Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen zeigen einen anhaltenden bzw. zunehmenden Therapieeffekt im Hinblick auf die Reduktion des Pruritus, die Abheilung der Hautläsionen und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [17].

In der placebokontrollierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie RD.06.SPR.203890 wurde die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts von Nemolizumab über 24 Wochen nach Absetzen der Behandlung untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten zuvor unter Nemolizumab einen IGA-Wert von 0 oder 1 sowie eine Verringerung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS erreicht. Die mediane Zeit bis zum Rückfall (d. h. Verschlechterung des Pruritus um ≥ 4 Punkte oder Verschlechterung des IGA um ≥ 2 Punkte) betrug nach Absetzen von Nemolizumab 16 Wochen. Bei den Patienten, die die Therapie mit Nemolizumab unverändert fortsetzten, kam es hingegen deutlich seltener und später zu einer Verschlechterung [18].

Die unter Nemolizumab aufgetretenen UE in der Studie OLYMPIA 1 entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil und sind in ihrer Häufigkeit mit dem Placebo-Arm vergleichbar. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie OLYMPIA 2 [14, 15]. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab in der LTE-Studie ergaben sich in den bisherigen Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen keine Sicherheitssignale, und das Auftreten von UE blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil bis leicht rückläufig [17].

Zusammenfassend belegen die positiven Studienergebnisse, dass Nemolizumab eine erhebliche Ausweitung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Prurigo nodularis bedeutet und somit eine wichtige neue Therapieoption ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Prurigo nodularis ist eine eher seltene Hauterkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck. Die Patienten haben insbesondere aufgrund des intensiven chronischen Pruritus, der damit verbundenen Schlafstörungen sowie der sichtbaren und blutenden Hautläsionen eine erheblich verringerte Lebensqualität (siehe Modul 3 B).

Die Prurigo nodularis ist eine komplexe und bisher schwer behandelbare Erkrankung. Im Fokus der Therapie steht insbesondere die – möglichst schnelle – Linderung des quälenden Pruritus, und somit auch die Unterbrechung des Juck-Kratz-Zyklus, die Abheilung der Läsionen sowie die Verbesserung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Erst seit 2 Jahren steht mit Dupilumab eine zugelassene systemische Therapieoption zur Verfügung. Dennoch ist das Spektrum der Therapieoptionen bei Prurigo nodularis bisher als unzureichend anzusehen, da benötigte Therapiealternativen zu Dupilumab für diese komplexe Erkrankung fehlen. So sprechen nicht alle Patienten ausreichend auf die Behandlung mit Dupilumab an; zudem kann bei längerfristiger Anwendung ein sekundäres Therapieversagen eintreten.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet 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 Dupilumab, welche im Folgenden erläutert werden.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber Dupilumab. Die Blockade des IL-31-Signalwegs durch Nemolizumab greift spezifisch in das gestörte Zusammenspiel von Nervenzellen, Immunzellen, Epithelzellen und Fibroblasten ein. So kann Nemolizumab eine sehr schnelle spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits 2 Tage nach der ersten Anwendung. In OLYMPIA 1 erreichte innerhalb von 36 Tagen die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus. Dieses schnelle Ansprechen ist in Anbetracht der Schwere des Pruritus bei Prurigo nodularis besonders bedeutsam. Der oft quälende Pruritus wird von den Patienten als belastendstes Symptom der Prurigo nodularis genannt und seine Linderung stellt somit das wichtigste Therapieziel dar [2-4, 19].

Für Dupilumab sind ebenfalls Daten zur Geschwindigkeit des Wirkeintritts bei der Behandlung der Prurigo nodularis verfügbar: In den Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 wurde Dupilumab im Vergleich mit Placebo – gegebenenfalls in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) – bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht. Die Intensität des Pruritus wurde anhand der WI-NRS analog zur PP-NRS in OLYMPIA 1 erfasst. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der *Worst-Itch*-(WI-)NRS betrug 15 Wochen – umgerechnet 105 Tage – bei den Patienten, die Dupilumab ohne TCS/TCI erhielten (meta-analytische Zusammenfassung der Studien, siehe

[20, 21]). Auch anhand der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie der Verlaufskurven zur mittleren Änderung des Pruritus gegenüber Baseline wird ersichtlich, dass der Wirkeintritt unter Dupilumab deutlich mehr Zeit benötigt als bei Nemolizumab (siehe [20, 21]).

Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen den Studien PRIME und PRIME2 sowie OLYMPIA 1 ist ein indirekter Vergleich der Studien nicht mit hinreichender Ergebnissicherheit für die frühe Nutzenbewertung durchführbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dennoch bietet die Gegenüberstellung der Zeit bis zum Ansprechen aufgrund der sehr deutlichen Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verbesserung – 36 Tage vs. 15 Wochen – einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nemolizumab. Für Dupilumab ist bereits bei der atopischen Dermatitis beschrieben, dass der volle Wirkeintritt einige Wochen benötigt [22], wohingegen für Nemolizumab in mehreren Studien ein sehr schneller Wirkeintritt gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt zum medizinischen Nutzen). Aufgrund der Schwere der Erkrankung stellen die sehr schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, sowie die damit einhergehende sehr schnelle Verbesserung des Schlafes patientenrelevante Verbesserungen des therapeutischen Nutzens gegenüber Dupilumab dar.

Infolge der Behandlung mit Nemolizumab ist zudem eine schnelle Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der pruriginösen Läsionen zu beobachten, die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich deutlich.

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich als vergleichbar mit Placebo. Es treten insbesondere die im Zusammenhang mit anderen Biologika in dermatologischen Indikationen stehenden Nebenwirkungen kaum auf. Es gibt keine Einschränkungen und Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Anwendung von Nemolizumab [1].

Neben der sehr schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab auch einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab muss aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe seltener verabreicht werden als Dupilumab, welches alle 2 Wochen injiziert wird. Dies stellt eine Vereinfachung der Therapie dar, die dem Patienten den Lebensalltag ein weiteres Stück zurückgibt, indem die Therapie nur in größeren Zeitabständen präsent ist.

Zusammenfassend deckt der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab den therapeutischen Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapiealternativen zur Behandlung der Prurigo nodularis. Als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen anderen Therapieansatz als Dupilumab. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen sehr schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Somit stellt Nemolizumab eine wichtige Therapieoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis dar. 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

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 Prurigo nodularis 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 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Dupilumab (siehe Modul 3 B). 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 Nemolizumab 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	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Andere Studienpopulation als E1
2	Intervention	Nemolizumab in der für Deutschland zugelassenen Dosierung und Anwendungsart	Andere Intervention als E2
3	Vergleichstherapie	Dupilumab in der für Deutschland zugelassenen Dosierung und 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	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar	Anderer Publikationstyp als E7
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)			

Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien***Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):***

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Nemolizumab werden Studien mit Erwachsenen mit einer mittelschweren oder schweren Prurigo nodularis 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 laut Fachinformation eingesetzt wurde. Nemolizumab wird durch subkutane Injektion verabreicht. Die Behandlung mit Nemolizumab soll initial mit einer einmaligen Anfangsdosis von 60 mg erfolgen. Patienten mit einem Körpergewicht von < 90 kg erhalten anschließend alle 4 Wochen (Q4W) 30 mg Nemolizumab; Patienten mit einem Körpergewicht $\geq$ 90 kg werden mit 60 mg Nemolizumab Q4W behandelt [1].

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Dupilumab. Somit werden Studien eingeschlossen, in denen Dupilumab in der empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung laut Fachinformation eingesetzt wurde [23].

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 Prurigo nodularis 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 Prurigo nodularis 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 [24]. 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 Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

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 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

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

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 TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab wird die RCT OLYMPIA 1 herangezogen. Das Design und die Methodik der dargestellten Studie sind ausführlich in

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.

Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E dokumentiert. Die Darstellung der Studie erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 in Tabelle 4-73 und CONSORT-Flow-Charts in Abbildung 4-10; 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 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 der RCT OLYMPIA 1 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*)
 - Wochendurchschnitt PP-NRS (*Peak Pruritus Numeric Rating Scale*)
 - Wochendurchschnitt SD-NRS (*Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*)
 - Schmerz-Häufigkeit
 - Schmerz-Intensität
 - PAS (*Prurigo Activity Score*)
 - Item 2 – Anzahl der pruriginösen Läsionen
 - Item 4 – Anzahl der pruriginösen Läsionen in einem repräsentativen Bereich
 - Item 5a – Anteil der pruriginösen Läsionen mit Exkoration/Krusten
 - Item 5b – Anteil der abgeheilten pruriginösen Läsionen
 - HADS-A (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score*)
 - HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score*)
 - DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)
 - Zeit seit Diagnose
 - atopische Vorgeschichte
- medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen
- Vorthérapien

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Studie OLYMPIA 1, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Nemolizumab herangezogen wird, untersuchte Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Mortalität wurde 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)
 - PAS

- IGA
- HADS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI
- Sicherheit: unerwünschte Ereignisse (UE)

Morbidität

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

Chronischer intensiver Pruritus ist das Leitsymptom der Prurigo nodularis und bedingt eine 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 Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität führen [2-4]. Die Verbesserung des Symptoms Pruritus ist für die Patienten mit Prurigo nodularis das wichtigste Therapieziel und somit in höchstem Maße patientenrelevant [3].

In der Studie OLYMPIA 1 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 [25, 26].

Die PP-NRS ist ein valides Instrument zur Bewertung des Pruritus bei Patienten mit chronischem Pruritus, einschließlich Prurigo nodularis [27, 28]. Ein klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*, MID) wird als eine Veränderung von 2,3 – 4,5 Punkten angegeben [29]. In der Studie OLYMPIA 1 wurde eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte als Responsekriterium präspezifiziert. Auswertungen zur Verbesserung des schlimmsten Pruritus mittels NRS um ≥ 4 Punkte sind patientenrelevant und valide und wurden bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Prurigo nodularis sowie der atopischen Dermatitis zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [30-32]. IQWiG und G-BA erachteten außerdem die Operationalisierung NRS < 2 (d.h. NRS 0 oder 1) in der Indikation atopische Dermatitis als patientenrelevant, da diese das Therapieziel der Symptombefreiheit bzw. einer geringen Symptomlast abbildet [33, 34].

Die PP-NRS wurde in der Studie OLYMPIA 1 beginnend nach der Screening-Visite bis einschließlich Woche 24 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 24 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 24 (wöchentlicher Durchschnitt)
- Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline (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 24
- mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24

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

Pruritusbedingte Schlafstörungen tragen zu der hohen Krankheitslast bei Prurigo nodularis bei [3-5]. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten. Verbesserungen des Symptoms Schlafstörungen sind entsprechend patientenrelevant.

In der Studie OLYMPIA 1 wurde der Endpunkt Schlafstörung durch die SD-NRS erhoben. Mittels SD-NRS können Patienten ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome der Prurigo nodularis während der letzten Nacht angeben. Die Skala reicht dabei von 0 (keine Schlafstörung) bis 10 (überhaupt kein Schlaf). In Analogie zu anderen 11-Punkte-NRS kann ab einem SD-NRS-Wert von ≥ 7 von schweren Schlafstörungen ausgegangen werden.

Die SD-NRS ist für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Prurigo nodularis validiert [35]. Eine Verringerung von 2 – 4 Punkten wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen [35]. Analog zur MID für die PP-NRS wurde in der Studie OLYMPIA 1 eine Verbesserung der SD-NRS um ≥ 4 Punkte als Responsekriterium präspezifiziert. Eine Verbesserung von Schlafstörungen ist patientenrelevant und Auswertungen mittels verschiedener Instrumente wurden bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Prurigo nodularis sowie der atopischen Dermatitis zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [30-33].

Die SD-NRS wurde in der Studie OLYMPIA 1 beginnend nach der Screening-Visite bis einschließlich Woche 24 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 24 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 24 (wöchentlicher Durchschnitt)
- mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24

Schmerz (Schmerz-NRS)

Der Pruritus und die Hautentzündungen bei Prurigo nodularis sind häufig mit Schmerzen assoziiert, die zur Krankheitslast beitragen [3]. Eine Verbesserung des Symptoms Schmerzen ist ein Therapieziel bei Prurigo nodularis und grundsätzlich patientenrelevant [36].

In der Studie OLYMPIA 1 wurde die Intensität des mit der Prurigo nodularis assoziierten Schmerzes durch die Schmerz-NRS erhoben. Auf der Schmerz-NRS können Patienten die Intensität ihres schlimmsten Schmerzes aufgrund der Prurigo nodularis während der letzten Woche angeben. Die Skala reicht dabei von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster unerträglicher Schmerz). In Analogie zu anderen 11-Punkte-NRS sowie anderen Indikationen kann bei einem Schmerz-NRS-Wert von ≥ 7 von starken Schmerzen ausgegangen werden.

Der G-BA erkennt in dermatologischen Indikationen Schmerz als patientenrelevanten Endpunkt und die Erhebung mittels einer NRS als valide an [32, 33].

Die Schmerz-NRS wurde in der Studie OLYMPIA 1 zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durch die Patienten erfasst.

Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:

- mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24

PAS (Prurigo Activity Score)

Das sichtbare Zeichen der Prurigo nodularis sind die stark juckenden (pruriginösen), knotenartigen Läsionen, die in der Regel symmetrisch verteilt, häufig an den Streckseiten der Arme und Beine sowie am Rumpf zu finden sind. Neben den pruriginösen Läsionen können weitere, durch das Kratzen induzierte Läsionen wie Exkorationen und Narben vorliegen. Die Sichtbarkeit der Läsionen sowie Blutungen der aufgekratzten Haut stellen eine große Belastung für Patienten mit Prurigo nodularis dar [3].

Der PAS ist ein validiertes Instrument zur objektiven Bewertung der Charakteristika der Läsionen bei chronischer Prurigo. Der PAS bestand ursprünglich aus 7 Items (Version 0.9) und beschreibt die Art, Anzahl, Verteilung, Größe und Aktivität der pruriginösen Läsionen [37]. Die in den Zulassungsstudien für Nemolizumab verwendete validierte Version 1.0 des PAS umfasst die Items 1 bis 5:

- Item 1
 - 1a: Welche Typen von pruriginösen Läsionen sind sichtbar?
 - 1b: Welcher Typ der Prurigo ist vorherrschend?
- Item 2: Anzahl der pruriginösen Läsionen am ganzen Körper
- Item 3: Betroffene Bereiche des Körpers
- Item 4: Anzahl der pruriginösen Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers

- Item 5
 - 5a: Anteil der pruriginösen Läsionen mit Exkoration/Krusten
 - 5b: Anteil der abgeheilten pruriginösen Läsionen

Eine Abheilung der Haut ist patientenrelevant. In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde von den genannten Items der Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen (Item 5b) für die Bewertung herangezogen [32]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der beschriebenen langsamen Abheilung der Läsionen [38] stellt jedoch bereits eine über 75%ige Abheilung der Haut einen patientenrelevanten Therapieeffekt dar.

In der Studie OLYMPIA 1 wurden die PAS-Items zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter erfasst.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit > 75 % abgeheilten Läsionen (PAS-Item 5b) in Woche 24
- Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen (PAS-Item 5b) in Woche 24

IGA (Investigator's Global Assessment)

Die IGA-Skala ist ein Instrument zur einfachen Kategorisierung des Ausmaßes der Hautveränderungen bei Prurigo nodularis. 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 Prurigo nodularis und das klinische Ansprechen zu beurteilen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Status-Definitionen des IGA

Status	Punkte	Definition
Erscheinungsfrei	0	keine nodulären Läsionen
Fast erscheinungsfrei	1	vereinzelte tastbare noduläre Läsionen
Leicht	2	wenige tastbare noduläre Läsionen
Mittelschwer	3	viele tastbare noduläre Läsionen
Schwer	4	zahlreiche tastbare noduläre Läsionen
Quelle: Übersetzung basierend auf [39] IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>		

Die IGA-Skala ist ein einfach anzuwendendes und etabliertes Instrument für die objektive Beurteilung der pruriginösen Hautveränderungen. Eine deutliche Verbesserung des Schweregrads der Prurigo nodularis gemäß IGA ist als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie OLYMPIA 1 war der Behandlungserfolg nach IGA definiert als IGA-Wert von 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Der IGA-Wert wurde dafür zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 erhoben.

Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt:

- Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 24

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 [40, 41]. 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 [40, 42].

Die Prurigo nodularis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der mentalen Gesundheit einhergeht; so treten psychische Erkrankungen wie Depressionen, Suizidgedanken und Angstzustände signifikant häufiger sowohl im Vergleich zur Gesamtbevölkerung als auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauterkrankungen auf [7-10]. Angststörungen und Depressionen sind patientenrelevant, und die Beurteilung dieser Aspekte anhand der HADS wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Prurigo nodularis anerkannt [32].

In der Studie OLYMPIA 1 wurde die HADS zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 16 und 24 erhoben.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- mittlere Änderung der HADS-A von Baseline bis Woche 24
- mittlere Änderung der HADS-D von Baseline bis Woche 24

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (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 ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen [43]. Der Fragebogen umfasst 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, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf

den Alltag. Der Patient beantwortet jede Frage mit seiner Einschätzung von 0 (nie) bis 3 (sehr) für die letzte Woche. Der DLQI-Gesamtwert wird durch Summieren der einzelnen Antworten berechnet und kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei niedrige Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten [43]. 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 [44]. Ein DLQI von 0 oder 1 gilt dabei als nicht beeinträchtigte Lebensqualität, während DLQI-Werte > 10 eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten.

Zusammenfassend stellt der DLQI ein valides und etabliertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen dar [45]. Für Patienten mit chronischem Pruritus wurde eine Korrelation des DLQI mit der Intensität des Pruritus gezeigt [46]. Der DLQI wurde bereits in einem Nutzenbewertungsverfahren in der Prurigo nodularis als valide erachtet, und die Auswertung des Anteils der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 wurde für die Nutzenbewertung herangezogen [32].

In der Studie OLYMPIA 1 wurde der DLQI zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 16 und 24 erhoben.

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 in Woche 24
- mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24

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 OLYMPIA 1 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 Prurigo nodularis ein (soweit nicht anderweitig spezifisch erfasst).

UE wurden in OLYMPIA 1 beginnend ab dem schriftlichen Einverständnis zur Screening-Visite fortlaufend während der Visiten zu Baseline (Tag 1) sowie Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 sowie zur Follow-up-Visite zu Woche 32 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 OLYMPIA 1 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 [Gliedermaßen, beidseitig], Gesichtssödem)
- erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST), jeweils > 3 × ULN (*Upper Limit of Normal*), in Kombination mit erhöhtem Bilirubin > 2 × ULN

Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt (jeweils als 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 % der Patienten [mindestens 10 Patienten] in einem Studienarm aufgetretene) UE nach SOC und PT

- häufige (d.h. bei mindestens 5 % der Patienten [mindestens 10 Patienten im Nemolizumab-Arm oder 5 Patienten im Kontrollarm] aufgetretene) SUE nach SOC und PT
- Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT

4.2.5.2.3 Statistische Auswertungen

Im vorliegenden Dossier werden die im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Auswertungen dargestellt [47]. 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 Studienzentrum und Körpergewicht (< 90 kg vs. ≥ 90 kg) 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. Die KI basieren auf der Wald-Statistik, adjustiert für die Randomisierungsstrata. Sofern die präspezifizierte Methodik im Falle von Post-hoc-Auswertungen nicht geeignet war, wurde diese angepasst: Wenn möglich wurde die Adjustierungsvariable Studienzentrum durch die Variable Region ersetzt (beispielsweise bei der Auswertung der täglichen Verbesserung der PP-NRS bzw. SD-NRS innerhalb der ersten Woche); andernfalls wurden nicht adjustierte Auswertungen vorgenommen (siehe Auswertungen zu UE nach SOC und PT).

Ereigniszeitanalyse

Die im Dossier dargestellte Ereigniszeitanalyse war nicht im SAP präspezifiziert.

Die Zeit bis zum ersten Ereignis (Verbesserung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS) wurde anhand einer kumulativen Inzidenzfunktion analysiert. Patienten ohne Verbesserung wurden am Ende des Behandlungszeitraums bzw. randomisierte, aber nicht behandelte Patienten am Studienende zensiert. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie benötigten, wurde dies als konkurrierendes Risiko betrachtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis (in Tagen) sowie das zugehörige 95%-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer. Das Hazard Ratio (HR) sowie das zugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Dosierungsschema als Faktor sowie Studienzentrum und Körpergewicht als Kovariaten berechnet.

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 Stratifizierungsfaktoren (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate ein.

Bei der Auswertung mittels MMRM wurden der Behandlungsarm, die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) 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 kommt nicht in Betracht, da mit OLYMPIA 1 nur eine Studie vorliegt.

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 der Studie OLYMPIA 1 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Effekte [6]. 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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Im vorliegenden Modul werden Analysen zu den folgenden, in der Studie OLYMPIA 1 präspezifizierten Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Altersgruppe (18 – 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik)
- Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere)
- Baseline-Körpergewicht (< 90 kg / ≥ 90 kg)
- Baseline-IGA (3 / 4)

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 internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden 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.

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}.

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.

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.

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.*

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

Eine orientierende Recherche ergab einzig die Studien OLYMPIA 1 für Nemolizumab sowie die Studien PRIME und PRIME2 für Dupilumab als potenziell geeignete Studien für einen indirekten Vergleich von Nemolizumab mit Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo.

Ein valider indirekter Vergleich ist nur dann möglich, wenn Studien mit ausreichender Ähnlichkeit in den Vergleich eingeschlossen werden und keine sonstigen verzerrenden Aspekte vorliegen. Aus diesem Grund wurde basierend auf den Studieninformationen zu PRIME und PRIME2, die im Dossier des Herstellers zur Verfügung stehen [20, 21], die generelle Eignung und die Vergleichbarkeit der beiden Studien mit OLYMPIA 1 geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden zusammengefasst. Detailliertere Informationen zur Studie OLYMPIA 1 finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie in Anhang 4-E.

Vergleich der Patientenpopulationen

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studien OLYMPIA 1 sowie PRIME und PRIME2 wurden jeweils erwachsene Patienten mit einer ärztlich diagnostizierten Prurigo nodularis eingeschlossen. Die Patienten mussten in allen Studien mindestens 20 noduläre Läsionen mit einer bilateralen Verteilung an den Beinen und/oder Armen und/oder dem Rumpf aufweisen. Der schlimmste Pruritus sollte im

Wochendurchschnitt ≥ 7 auf einer 11-Punkte-NRS betragen (PP-NRS in OLYMPIA 1 bzw. WI-NRS [*Worst Itch Numeric Rating Scale*] in den PRIME-Studien). Folglich wurden in alle 3 Studien erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis und schwerem Pruritus eingeschlossen.

Ein Unterschied in den Einschlusskriterien bestand jedoch im Hinblick auf die Vorthapien: Die Patienten in den PRIME-Studien mussten eine fehlgeschlagene Therapie mit mittelstarken bis sehr starken topischen Glukokortikoiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) in der Vergangenheit erhalten haben oder für TCS medizinisch nicht geeignet sein [20]. In der Studie OLYMPIA 1 war das Scheitern einer vorangegangenen Therapie hingegen kein Einschlusskriterium.

Patientencharakteristika

Die demografischen Merkmale, wie die Alters- und Geschlechtsverteilung, sind zwischen den Studien weitestgehend vergleichbar. Auch im Hinblick auf die Krankheitscharakteristika, wie die Zeit seit Diagnose, den Schweregrad der Erkrankung und das Vorliegen von Komorbiditäten, zeigen sich zwischen den Studien keine relevanten Unterschiede.

Allerdings bestehen Unterschiede im Hinblick auf die regionale Herkunft sowie die Abstammung der Patienten: Etwa 74 % der Patienten in OLYMPIA 1 wurden in Europa und 26 % in Nordamerika eingeschlossen. Demgegenüber stammten in den PRIME-Studien ca. 33 % bzw. 27 % der Patienten aus Asien und ca. 27 % bzw. 9 % aus Lateinamerika. Lediglich 2 % bzw. 48 % der Patienten in PRIME bzw. PRIME2 wurden in Europa eingeschlossen [20]. In OLYMPIA 1 waren über 84 % der Patienten weißer Abstammung, knapp 10 % schwarz und weniger als 5 % asiatisch. In den PRIME-Studien betrug der Anteil asiatischer Patienten hingegen ca. 36 % bzw. 33 % und nur 53 % bzw. 60 % waren weißer Abstammung [20]. Inwiefern diese regionalen und ethnischen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben, ist unklar.

Die Unterschiede in den Einschlusskriterien bezüglich der Behandlungshistorie spiegeln sich auch in den dokumentierten Vorthapien wider: In den PRIME-Studien hatten 99,3 bzw. 100 % der Patienten eine vorangegangene medikamentöse Behandlung aufgrund der Prurigo nodularis erhalten, davon nahezu alle Patienten TCS [20]. In OLYMPIA 1 war hingegen nur für etwa 63 % der Patienten eine medikamentöse Vorthapie der Prurigo nodularis dokumentiert und für ca. 55 % eine Vorthapie mit TCS. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede in der Behandlungshistorie einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen haben.

Vergleich des Brückenkomparators

Sowohl OLYMPIA 1 als auch PRIME und PRIME2 sind placebokontrollierte Studien. Allerdings bestehen relevante Unterschiede zwischen den Studien im Hinblick auf die erlaubte Hintergrundtherapie.

In OLYMPIA 1 konnten die Patienten Emollienzen als Hintergrundtherapie anwenden, zudem durften Sedativa und Antidepressiva als Hintergrundtherapie beibehalten werden, wenn sie vor

Studienbeginn in stabiler Dosis eingenommen wurden. Andere Therapien zur Behandlung der Prurigo nodularis wie beispielsweise TCS und topische Calcineurininhibitoren (TCI) waren als Hintergrundtherapie nicht erlaubt, diese konnten jedoch als Rescue-Therapie im Falle von unerträglichen Symptomen im Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden. Weiterhin waren Systemtherapien und Phototherapie mögliche Optionen der Rescue-Therapie.

In den PRIME-Studien hingegen mussten die Patienten täglich Emollienzen anwenden und sollten ihre Behandlung mit TCS (erlaubt waren schwach bis stark wirksame TCS) oder TCI als Hintergrundtherapie beibehalten, wenn sie zum Screening stabil auf diese eingestellt waren. Dies traf auf ca. 61 % der Patienten in PRIME und 56 % der Patienten in PRIME2 zu [20]. Als Rescue-Therapie konnten stark und sehr stark wirksame TCS sowie TCI in Betracht gezogen werden.

Folglich besteht ein relevanter Unterschied zwischen OLYMPIA 1 und den beiden PRIME-Studien hinsichtlich der Hintergrundtherapie. Die im Dossier zu Dupilumab dargestellten Subgruppenanalysen der PRIME-Studien beinhalten auch Auswertungen für die Subgruppen mit und ohne TCS bzw. TCI [20, 21]. Diese deuten auf einen Einfluss der Hintergrundtherapie auf die Studienergebnisse hin: Für eine Reihe von Endpunkten, darunter die Verbesserung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der WI-NRS sowie das Erreichen eines DLQI-Wertes von 0 oder 1 zu Woche 24, ergab sich ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$, so dass eine Effektmodifikation durch die Hintergrundtherapie mit TCS bzw. TCI nicht ausgeschlossen werden kann.

Vor dem Hintergrund der hohen Anforderungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung an die Ähnlichkeit von Studien für indirekte Vergleiche ist fraglich, ob ein indirekter Vergleich der Studie OLYMPIA 1 mit den Gesamtpopulationen der Studien PRIME und PRIME2 sachgerecht wäre. Für einen indirekten Vergleich könnte prinzipiell die Subgruppe der Patienten ohne TCS bzw. TCI aus den PRIME-Studien herangezogen werden, welche ca. 39 % bzw. 44 % der jeweiligen Gesamtpopulation ausmacht. Für diese Teilpopulationen stehen jedoch keine Angaben zu Patientencharakteristika zur Verfügung. Somit kann nicht geprüft werden, ob eine hinreichende Ähnlichkeit dieser Patientenpopulationen im Vergleich mit OLYMPIA 1 besteht.

Vergleich des Studiendesigns und weiterer Aspekte

Das Design der Studien ist sehr ähnlich: Sowohl OLYMPIA 1 als auch die beiden PRIME-Studien sind randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studien. Der Behandlungszeitraum beträgt in allen Studien 24 Wochen.

Ein weiterer Aspekt, der bei der Prüfung eines indirekten Vergleichs beachtet werden muss, ist das Verzerrungspotenzial der herangezogenen Studien. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab wurde festgestellt, dass die Ergebnisse aus PRIME und PRIME2 potenziell verzerrt sind [48, 49]: In der Studie PRIME besteht für alle Endpunkte aus Sicht des IQWiG und des G-BA ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies beruht auf den hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteilen fehlender bzw. ersetzter Werte. Die Ergebnisse der Studie PRIME2 wurden bis auf einen Endpunkt aus dem gleichen Grund als nicht verwertbar

angesehen. Auch in der meta-analytischen Betrachtung der PRIME-Studien wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen sind grundsätzlich mit einer größeren Unsicherheit als Ergebnisse aus direktvergleichenden RCT verbunden [50]. Daher ist es für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einer ausreichenden Ergebnissicherheit erforderlich, dass die Ergebnisse der herangezogenen Studien ein geringes Verzerrungspotenzial aufweisen. Da dies für die PRIME-Studien für keinen Endpunkt gegeben ist, wäre die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs zwischen OLYMPIA 1 und den PRIME-Studien nicht ausreichend für die Bewertung des Zusatznutzens von Nemolizumab.

Fazit zur Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs

Es bestehen Unsicherheiten, ob die Ähnlichkeitsannahme im vorliegenden Fall in ausreichendem Maße erfüllt ist. Einerseits liegen regionale und ethnische Unterschiede sowie Unterschiede in der Behandlungshistorie zwischen den Studienpopulationen vor, deren Einfluss auf die Studienergebnisse unklar ist. Zudem ist die hinreichende Ähnlichkeit des Brückenkomparsators aufgrund der unterschiedlichen Hintergrundtherapien in OLYMPIA 1 und den PRIME-Studien fraglich. Für die Subgruppe der Patienten ohne TCS bzw. TCI aus den PRIME-Studien, für die der Brückenkomparsator als hinreichend ähnlich im Vergleich mit OLYMPIA 1 angesehen werden könnte, kann wiederum die Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht geprüft werden. Schließlich schränkt das von IQWiG und G-BA attestierte hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus den PRIME-Studien die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs stark ein.

Zusammenfassend wäre aufgrund der bestehenden Unsicherheiten und methodischer Limitationen ein indirekter Vergleich von Nemolizumab mit Dupilumab auf Basis der Studien OLYMPIA 1 sowie PRIME und PRIME2 mit einer geringen Ergebnissicherheit verbunden, so dass sich daraus keine validen Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ableiten ließen. Folglich wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs für das vorliegende Dossier verzichtet und weitere Voraussetzungen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurden nicht geprüft.

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 4-4: 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.202685 (OLYMPIA 1) NCT04501666	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 8 Wochen Follow-up	Nemolizumab 30/60 mg Q4W Placebo
RD.06.SPR.203065 (OLYMPIA 2) NCT04501679	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen + 8 Wochen Follow-up	Nemolizumab 30/60 mg Q4W Placebo
RD.06.SPR.203890 NCT05052983	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 8 Wochen Follow-up	Nemolizumab 30/60 mg Q4W Placebo
RD.03.SPR.115828 NCT03181503	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen + 6 Wochen Follow-up	Nemolizumab 0,5 mg/kg Q4W Placebo
(1) Neben den aufgeführten RCT wurde bei der EMA die RCT M525101-11 eingereicht. Es handelt sich dabei um eine Studie des Herstellers Maruho Co., Ltd, der Nemolizumab für den japanischen Markt entwickelt. Es wurden ausschließlich japanische Patienten mit Prurigo nodularis 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. EMA: European Medicines Agency; Q4W: alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 geben die Information mit Stand vom 02.01.2025 wieder.

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

Tabelle 4-5: 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.202685 (OLYMPIA 1)	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
RD.06.SPR.203065 (OLYMPIA 2)	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen
RD.06.SPR.203890	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
RD.03.SPR.115828	A3: Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie A6: Studiendauer < 24 Wochen

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.

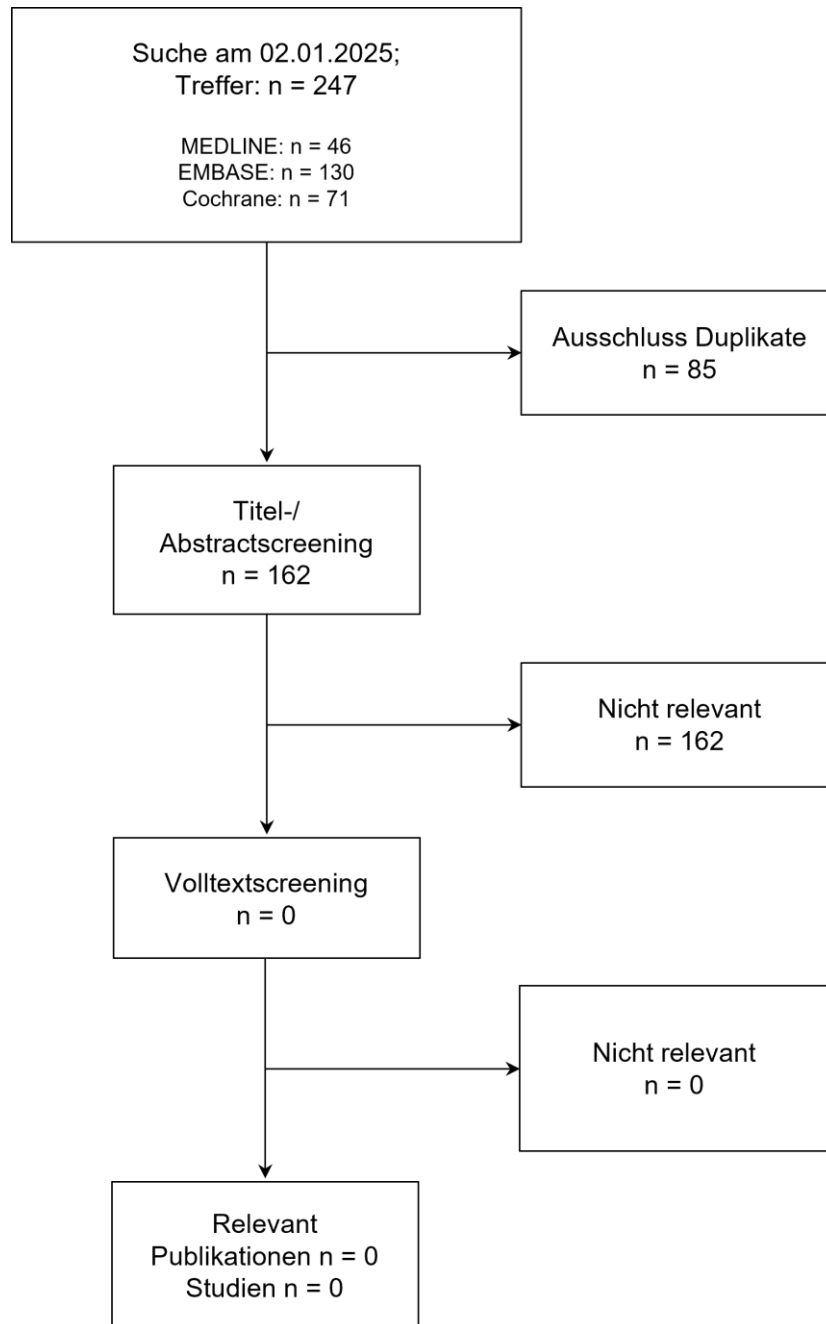


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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 4-6 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 4-6 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 4-4) 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 4-7: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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. 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien zum Nachweis des Zusatznutzens – zweckmäßige Vergleichstherapie						
-	-	-	-	-	-	-
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens – placebokontrolliert¹						
OLYMPIA 1	ja	ja	nein	ja [6]	ja [51, 52]	ja [53]
(1) Die zulassungsbegründende Studie OLYMPIA 1 wird 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. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OLYMPIA 1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis	Nemolizumab (n = 190) Placebo (n = 96)	Behandlung: 24 Wochen Follow-up: 8 Wochen	Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Schweden, Ungarn, USA 10/2020 – 02/2023	<u>Co-primäre Endpunkte</u> - Pruritus (PP-NRS) Verbesserung ≥ 4 in Woche 16 - Behandlungserfolg gemäß IGA in Woche 16 <u>Sekundäre und weitere Endpunkte</u> u. a. Pruritus (PP-NRS), Schlafstörungen (SD-NRS), Schmerzen, Krankheitsschwere (PAS), Ängste/Depressionen (HADS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI), UE
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i> ; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i> ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i> ; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
OLYMPIA 1	Nemolizumab, subkutane Injektion; Anfangsdosis 60 mg zu Baseline; danach Q4W 30 mg für Patienten < 90 kg KG bzw. 60 mg für Patienten ≥ 90 kg KG	Placebo, subkutane Injektion; Q4W	Hintergrundtherapie: • Patienten konnten täglich Emollienzen anwenden (Fortsetzung der bisherigen Therapie, sofern diese keine juckreizlindernde Wirkung hatte) • Sedativa und Antidepressiva konnten angewendet werden, sofern eine stabile Dosis seit mindestens 3 Monaten vor Screening bestand Rescue-Therapie: Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie – außer während der Screening-Phase – verschrieben werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der Prurigo nodularis) notwendig war. • Folgende Therapien waren möglich: ○ TCS ○ TCI ○ orale Antihistaminika ○ orale und intraläsionale Kortikosteroide ○ Biologika (inkl. Biosimilars) ○ systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren ○ Phototherapie ○ Gabapentinoide • Die Rescue-Therapie sollte möglichst nicht während der ersten 4 Wochen nach Baseline eingesetzt werden, um eine minimale Exposition ausschließlich mit der Studienmedikation zu ermöglichen. • Wenn möglich, sollte der Prüfarzt zunächst topische Arzneimittel und orale Antihistaminika als Rescue-Therapie einsetzen. • Beim Einsatz von topischen Therapien, oralen Antihistaminika oder Phototherapie als Rescue-Therapie sollte die Studienbehandlung fortgesetzt werden, sofern kein Sicherheitsrisiko bestand. • Beim Einsatz von anderen Rescue-Therapien musste die Studienmedikation dauerhaft beendet werden.
KG: Körpergewicht; Q4W: alle 4 Wochen; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	57,5 (12,77)	57,6 (13,36)
Median	58,0	59,0
Min; Max	24; 82	23; 84
Altersgruppe [n (%)]		
18 – 65 Jahre	136 (71,6)	68 (70,8)
> 65 Jahre	54 (28,4)	28 (29,2)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	80 (42,1)	40 (41,7)
Weiblich	110 (57,9)	56 (58,3)
Region [n (%)]		
Europa	141 (74,2)	71 (74,0)
Nordamerika	49 (25,8)	25 (26,0)
Abstammung [n (%)]		
Weiß	160 (84,2)	81 (84,4)
Schwarz bzw. afroamerikanisch	18 (9,5)	10 (10,4)
Asiatisch	10 (5,3)	2 (2,1)
Weitere	2 (1,0)	3 (3,1)
Größe zu Baseline [cm]		
Mittelwert (SD)	169,97 (9,481)	168,89 (9,945)
Median	169,75	168,00
Min; Max	149,5; 196,9	147,5; 188,0
Gewicht zu Baseline [kg]		
Mittelwert (SD)	87,07 (21,784)	80,81 (17,764)
Median	84,05	80,50
Min; Max	39,1; 180,5	43,5; 129,0
Gewicht zu Baseline [n (%)]		
< 90 kg	117 (61,6)	67 (69,8)
≥ 90 kg	73 (38,4)	29 (30,2)
BMI [kg/m²]		
Mittelwert (SD)	30,00 (6,543)	28,20 (5,207)
Median	28,99	27,33
Min; Max	16,8; 51,9	17,0; 49,9
Raucher-Status [n (%)]		
Nie	109 (57,4)	44 (45,8)
Früher	49 (25,8)	28 (29,2)
Aktuell	32 (16,8)	24 (25,0)

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; 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>)		

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

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
IGA [n (%)]		
Abgeheilt (0)	0	0
Fast abgeheilt (1)	0	0
Leicht (2)	0	0
Mittelschwer (3)	107 (56,3)	62 (64,6)
Schwer (4)	83 (43,7)	34 (35,4)
PP-NRS¹	n = 184	n = 96
Mittelwert (SD)	8,495 (0,941)	8,437 (0,988)
Median	8,414	8,429
Min; Max	5,857; 10,000	6,500; 10,000
SD-NRS¹		
Mittelwert (SD)	7,010 (2,367)	6,889 (2,335)
Median	7,857	7,429
Min; Max	0,000; 10,000	0,000; 10,000
Schmerz-Häufigkeit [n (%)]		
Nie	15 (7,9)	3 (3,1)
Weniger als einmal pro Woche	11 (5,8)	3 (3,1)
1 – 2 Tage pro Woche	6 (3,2)	11 (11,5)
3 – 4 Tage pro Woche	25 (13,2)	7 (7,3)
5 – 6 Tage pro Woche	19 (10,0)	4 (4,2)
Jeden Tag	114 (60,0)	68 (70,8)
Schmerz-Intensität		
Mittelwert (SD)	7,1 (2,90)	7,6 (2,45)
Median	8,0	8,0
Min; Max	0; 10	0; 10
PAS-Item 2 (Anzahl der Läsionen) [n (%)]		
0	0	0
1 – 19	0	0
20 – 100	125 (65,8)	61 (63,5)
> 100	65 (34,2)	35 (36,5)
PAS-Item 4 (Anzahl der Läsionen in repräsentativem Bereich)		

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
Mittelwert (SD)	23,0 (18,36)	17,7 (13,30)
Median	17,0	13,0
Min; Max	1; 102	3; 70
PAS-Item 5a (Exkorationen/Krusten) [n (%)]		
0 %	0	0
1 – 25 %	9 (4,7)	7 (7,3)
26 – 50 %	39 (20,5)	17 (17,7)
51 – 75 %	54 (28,4)	23 (24,0)
76 – 100 %	88 (46,3)	49 (51,0)
PAS-Item 5b (abgeheilte Läsionen) [n (%)]		
100 %	0	0
76 – 99 %	1 (0,5)	2 (2,1)
51 – 75 %	22 (11,6)	12 (12,5)
26 – 50 %	41 (21,6)	23 (24,0)
1 – 25 %	126 (66,3)	59 (61,5)
HADS-A		
Mittelwert (SD)	7,8 (4,45)	7,3 (4,38)
Median	7,5	7,0
Min; Max	0; 21	0; 19
HADS-D		
Mittelwert (SD)	6,7 (4,68)	6,5 (4,71)
Median	6,5	6,0
Min; Max	0; 21	0; 20
DLQI		
Mittelwert (SD)	17,1 (6,97)	16,9 (6,74)
Median	17,0	16,0
Min; Max	2; 30	1; 30
Zeit seit Diagnose [Monate]		
Mittelwert (SD)	86,92 (85,281)	100,61 (98,567)
Median	61,77	62,29
Min; Max	6,2; 580,1	6,1; 503,7
Atopische Vorgeschichte [n (%)]		
ja	60 (31,6)	33 (34,4)
nein	130 (68,4)	63 (65,6)

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
(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. DLQI: <i>Dermatology Life Quality 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>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
SOC		
PT	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	37 (19,5)	18 (18,8)
Vorhofflimmern	6 (3,2)	5 (5,2)
Koronare Herzerkrankung	6 (3,2)	5 (5,2)
Endokrine Erkrankungen	36 (18,9)	16 (16,7)
Hypothyreose	20 (10,5)	10 (10,4)
Augenerkrankungen	18 (9,5)	16 (16,7)
Konjunktivitis allergisch	4 (2,1)	6 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (25,8)	27 (28,1)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	21 (11,1)	9 (9,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	21 (11,1)	9 (9,4)
Cholelithiasis	4 (2,1)	7 (7,3)
Erkrankungen des Immunsystems	58 (30,5)	26 (27,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	22 (11,6)	11 (11,5)
Atopie	10 (5,3)	3 (3,1)
Reaktion auf Süßungsmittel	10 (5,3)	2 (2,1)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	9 (4,7)	7 (7,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (17,4)	19 (19,8)
Appendizitis	10 (5,3)	2 (2,1)

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
SOC PT	n (%)	n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	70 (36,8)	34 (35,4)
Hypercholesterinämie	21 (11,1)	11 (11,5)
Diabetes mellitus Typ 2	13 (6,8)	8 (8,3)
Hyperlipidämie	12 (6,3)	6 (6,3)
Adipositas	9 (4,7)	6 (6,3)
Hyperurikämie	8 (4,2)	5 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	65 (34,2)	40 (41,7)
Osteoarthritis	17 (8,9)	8 (8,3)
Bandscheibenprotrusion	12 (6,3)	5 (5,2)
Rückenschmerzen	7 (3,7)	9 (9,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	22 (11,6)	22 (22,9)
Uterusleiomyom	7 (3,7)	6 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen	56 (29,5)	25 (26,0)
Depression	34 (17,9)	16 (16,7)
Angst	16 (8,4)	6 (6,3)
Schlaflosigkeit	8 (4,2)	5 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44 (23,2)	28 (29,2)
Asthma	29 (15,3)	15 (15,6)
Allergische Rhinitis	7 (3,7)	6 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	190 (100)	96 (100)
Neurodermitis (LLT Prurigo nodularis) ¹	190 (100)	96 (100)
Soziale Umstände	55 (28,9)	32 (33,3)
Postmenopause	43 (22,6)	22 (22,9)
Menopause	11 (5,8)	10 (10,4)
Gefäßerkrankungen	87 (45,8)	40 (41,7)
Hypertonie	82 (43,2)	36 (37,5)

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
	n (%)	n (%)
(1) In der Studie wurde der PT Neurodermitis (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT Prurigo nodularis zugeordnet ist, als Synonym für Prurigo nodularis verwendet. Die Angaben wurden während des Screenings erhoben und mittels MedDRA Version 25.0 kodiert. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; 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		

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

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
	n (%)	n (%)
Jegliche vorangegangene medikamentöse Behandlung für Prurigo nodularis	121 (63,7)	60 (62,5)
Topische Therapeutika		
TCS	98 (51,6)	53 (55,2)
TCI	19 (10,0)	8 (8,3)
Andere Topika	18 (9,5)	7 (7,3)
Systemtherapeutika		
Kortikosteroide	28 (14,7)	11 (11,5)
Biologika	8 (4,2)	2 (2,1)
Nichtsteroidale Immunsuppressiva	23 (12,1)	12 (12,5)
Gabapentinoide	14 (7,4)	3 (3,1)
Orale Antihistaminika	46 (24,2)	13 (13,5)
Andere Systemtherapeutika	22 (11,6)	5 (5,2)
Intraläsionale Therapeutika		
Kortikosteroide	5 (2,6)	2 (2,1)
Nichtmedikamentöse Therapien		
Phototherapie	43 (22,6)	15 (15,6)
Andere	6 (3,2)	2 (2,1)

ITT-Population	OLYMPIA 1	
	Nemolizumab N = 190	Placebo N = 96
	n (%)	n (%)
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)		

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

Safety-Population	OLYMPIA 1	
Behandlungsdauer in Tagen ¹	Nemolizumab N = 187	Placebo N = 95
Mittelwert (SD)	131,1 (32,79)	134,2 (27,78)
Median	141,0	141,0
Min; Max	1; 161	1; 162
(1) Die Berechnung der Behandlungsdauer erfolgte folgendermaßen: (Datum der letzten Behandlung – Datum der ersten Behandlung) + 1. N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</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 der Studie OLYMPIA 1 (RD.06.SPR.202685) handelt es sich um eine der zulassungsbegründenden Phase-III-Studien für Nemolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet. Detailliertere Angaben zum Design und der Methodik der Studie finden sich im Anhang 4-E in Tabelle 4-73.

Studiendesign

Die Studie OLYMPIA 1 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit

Nemolizumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis untersucht.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Studienzentrum und Körpergewicht (< 90 kg vs. ≥ 90 kg) zu Baseline auf die beiden Behandlungsarme Nemolizumab und Placebo randomisiert. Die Behandlungsphase dauerte 24 Wochen, die letzte Gabe der Studienmedikation erfolgte dabei in Woche 20. Alle Patienten, die die Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten für die Teilnahme an einer *Long-Term-Extension*-(LTE-)Studie geprüft werden. Für die Patienten, die nicht an der LTE-Studie teilnahmen, war ein 8-wöchiges Follow-up vorgesehen.

Intervention und Kontrolle

Neben ihrer Basispflege konnten die Patienten täglich Emollienzen anwenden (Fortsetzung ihrer bisherigen Therapie, sofern das verwendete Emolliens keinen juckreizlindernden Effekt hatte). Zudem durften Sedativa und Antidepressiva angewendet werden, wenn die Patienten diese bereits mindestens 3 Monate vor Studienbeginn in stabiler Dosis erhielten.

Die Patienten im Interventionsarm erhielten eine Anfangsdosis von 60 mg Nemolizumab durch 2 subkutane Injektionen mit je 30 mg. Danach erfolgte die Dosierung von Nemolizumab abhängig vom Körpergewicht: Patienten < 90 kg erhielten 30 mg und Patienten ≥ 90 kg 60 mg Nemolizumab Q4W. Patienten im Kontrollarm erhielten entsprechende subkutane Injektionen mit Placebo Q4W.

Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie verschrieben werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der Prurigo nodularis) notwendig war. Folgende Therapien waren möglich: TCS, TCI, orale Antihistaminika, orale und intraläsionale Kortikosteroide, Biologika, systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren, Phototherapie und Gabapentinoide (siehe Tabelle 4-10).

Patientenpopulation

Demographie und Krankheitscharakteristika

In die Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (IGA ≥ 3 sowie ≥ 20 noduläre Läsionen) und schwerem Pruritus (PP-NRS ≥ 7) eingeschlossen.

Die Patientencharakteristika (demografische Charakteristika, Krankheitscharakteristika und medizinische Vorgeschichte bzw. Begleiterkrankungen) waren zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar (siehe Tabelle 4-11, Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14).

Die Patienten waren im Mittel ca. 58 Jahre alt, und etwas mehr als die Hälfte (ca. 58 %) der Patienten war weiblich. Dies steht im Einklang mit epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Prurigo nodularis. Die Studie wurde überwiegend in Europa durchgeführt, wobei mehr als ein

Drittel der Patienten in deutschen Studienzentren behandelt wurde (ca. 34 %) (siehe Tabelle 4-11).

Zu Studienbeginn litten alle Patienten unter einer mittelschweren oder schweren Prurigo nodularis, wobei der Anteil der Patienten mit einem IGA von 4 im Nemolizumab-Arm etwas höher als im Kontrollarm war (43,7 % vs. 35,4 %; siehe Tabelle 4-12). Die Prurigo nodularis bestand im Mittel seit etwa 7 – 8 Jahren. Mehr als ein Drittel der Patienten wies zu Baseline > 100 pruriginöse Läsionen auf. Der mediane Pruritus betrug zu Baseline etwa 8,4. Der mediane Wert auf der SD-NRS betrug 7,4 bzw. 7,9, somit war mehr als die Hälfte der Patienten von schweren Schlafstörungen betroffen. Etwa zwei Drittel der Patienten gaben an, täglich unter Schmerzen zu leiden, und die Mehrheit der Patienten empfand den Schmerz als stark (mediane Schmerz-Intensität 8,0). Ein Teil der Patienten wies eine klinisch relevante Angst- oder depressive Symptomatik gemäß HADS auf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in Anbetracht des medianen DLQI von 16 – 17 bei der Mehrheit der Patienten stark beeinträchtigt.

Medizinische Vorgeschichte und spezifische Begleiterkrankungen

Die medizinische Vorgeschichte war in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). Neben der bestehenden Prurigo nodularis lagen häufig Vorerkrankungen vor, die den folgenden SOC zuzuordnen sind: Gefäßerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems sowie psychiatrische Erkrankungen. Eine atopische Vorgeschichte wies etwa ein Drittel der Patienten auf (siehe Tabelle 4-12). Bei ca. 15 % der Patienten handelte es sich um Asthma bronchiale.

Vorthérapien zur Behandlung der Prurigo nodularis

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen medikamentösen Behandlung der Prurigo nodularis war in beiden Studienarmen mit 63,7 % bzw. 62,5 % vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (51,6 % bzw. 55,2 %) hatte TCS als Vorthérapie erhalten. Unter den systemischen Vorthérapien waren orale Antihistaminika und systemische Kortikosteroide am häufigsten.

Endpunkte

Co-primäre Endpunkte waren eine Verbesserung der Pruritus gemäß PP-NRS um ≥ 4 Punkte sowie das Erreichen eines Behandlungserfolgs gemäß IGA (definiert als IGA 0 oder 1 und eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert), jeweils zu Woche 16.

Sekundäre und weitere Endpunkte bezogen sich auf die Verbesserung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten zu Woche 4, 16 und 24 (Auswertungen u. a. zu PP-NRS, SD-NRS, Schmerz-NRS, PAS, IGA, HADS und DLQI) sowie auf die Sicherheit (für die detaillierte Aufstellung der Endpunkte siehe Item 6a des CONSORT in Tabelle 4-73).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie OLYMPIA 1 wurde überwiegend in Europa durchgeführt, wobei etwa 34 % der Patienten in Deutschland behandelt wurden. Etwa 84 % der Studienteilnehmer waren weißer Abstammung.

Die in der Studie angewendete Dosierung von Nemolizumab entspricht der europäischen Zulassung und damit auch der in Deutschland anzuwendenden Dosierung [1]. Die in den Studien behandelten Patienten kamen entsprechend den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-73), den Krankheitscharakteristika (siehe Tabelle 4-12) sowie ihrer Behandlungshistorie (siehe Tabelle 4-14) für eine systemische Therapie in Betracht [54].

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			
OLYMPIA 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie OLYMPIA 1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. 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 Verzerrungspotential auf Studienebene 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 Lebens- qualität	Sicher- heit
	Pruritus (PP-NRS)	Schlafstörungen (SD-NRS)	Schmerz (NRS)	PAS	IGA	HADS	DLQI	Unerwünschte Ereignisse ¹
OLYMPIA 1	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 DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; NRS: numerische Rating-Skala; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i> ; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> 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 Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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
OLYMPIA 1	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). Die PP-NRS wurde beginnend nach der Screening-Visite bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 24) 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 24 folgte dem gleichen Vorgehen. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 24 (wöchentlicher Durchschnitt) • Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung (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 24 • mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24
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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt Pruritus 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 Verzerrungspotential 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.

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

Tag	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
1	1/190 (0,5)	1/96 (1,0)	0,51 [0,03; 7,99] 0,6279	NA	-0,23 [-2,57; 2,10] 0,8427
2	23/190 (12,1)	2/96 (2,1)	5,81 [1,40; 24,13] 0,0154	NA	7,83 [2,27; 13,39] 0,0208
3	34/190 (17,9)	3/96 (3,1)	5,73 [1,80; 18,17] 0,0031	7,25 [2,11; 24,86] 0,0016	11,31 [4,91; 17,71] 0,0037
4	40/190 (21,1)	6/96 (6,3)	3,37 [1,48; 7,66] 0,0038	4,45 [1,75; 11,33] 0,0017	12,10 [4,51; 19,69] 0,0061

Tag	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
5	43/190 (22,6)	4/96 (4,2)	5,43 [2,01; 14,69] 0,0009	7,63 [2,56; 22,79] 0,0003	15,02 [7,90; 22,14] 0,0006
6	44/190 (23,2)	5/96 (5,2)	4,45 [1,82; 10,85] 0,0010	6,16 [2,27; 16,67] 0,0003	16,41 [8,81; 24,01] 0,0003
7	57/190 (30,0)	5/96 (5,2)	5,76 [2,39; 13,90] < 0,0001	8,46 [3,20; 22,37] < 0,0001	21,65 [13,68; 29,62] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht < 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die RR wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR nicht für alle Zeitpunkte möglich war. ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

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

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
1	24/190 (12,6)	0	NA	NA	12,62 [7,85; 17,39] 0,0003
2	58/190 (30,5)	6/96 (6,3)	5,00 [2,27; 11,00] < 0,0001	6,88 [2,83; 16,70] < 0,0001	24,55 [16,37; 32,73] < 0,0001
4	78/190 (41,1)	6/96 (6,3)	6,63 [3,01; 14,61] < 0,0001	10,76 [4,46; 25,97] < 0,0001	34,89 [26,37; 43,40] < 0,0001

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
24	90/190 (47,4)	14/96 (14,6)	3,20 [1,92; 5,31] < 0,0001	5,19 [2,75; 9,81] < 0,0001	32,78 [22,85; 42,72] < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population.

Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 Variable Region und die Stratifizierungsvariable Körpergewicht (< 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

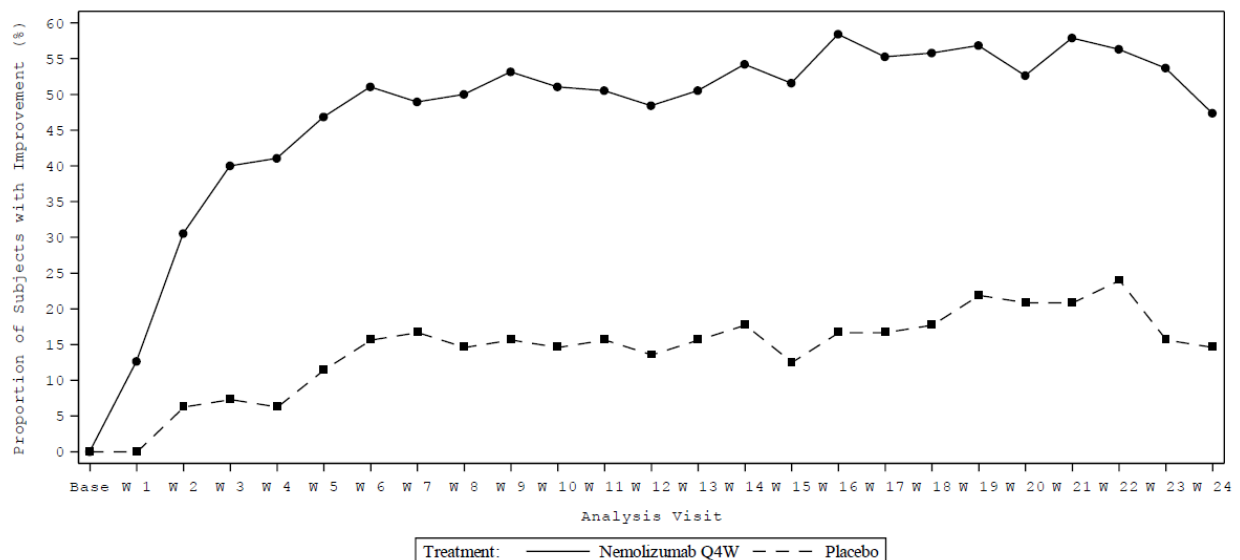


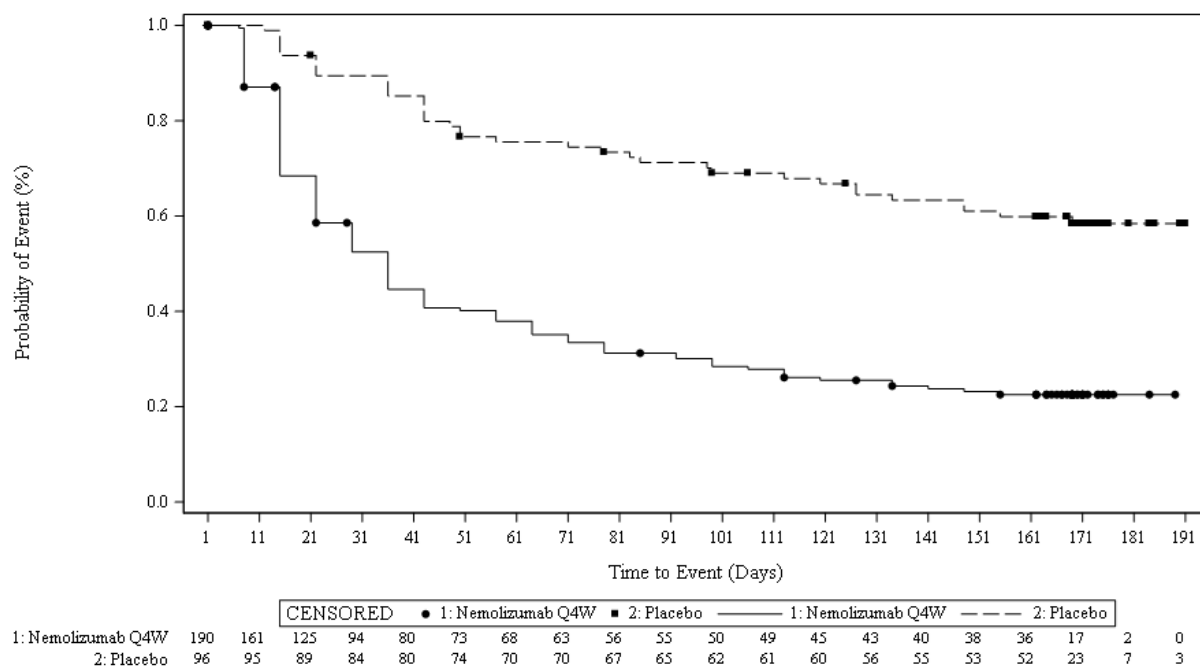
Abbildung 4-2: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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; W: Woche (Week)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (Zeit bis zur Verbesserung der PP-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OLYMPIA 1: Zeit bis zur Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 (wöchentlicher Durchschnitt)								
Nemolizumab N = 190				Placebo N = 96				Nemolizumab vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Patienten mit Rescue-Therapie n (%)	Mediane Zeit in Tagen [95-%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Patienten mit Rescue-Therapie n (%)	Mediane Zeit in Tagen [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
132 (69,5)	44 (23,2)	14 (7,4)	36,0 [29,0; 43,0]	32 (33,3)	44 (45,8)	20 (20,8)	NA [155,0; NA]	3,34 [2,30; 4,85] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Die Zeit bis zu einer Verbesserung wurde anhand einer kumulativen Inzidenzfunktion analysiert. Patienten ohne Verbesserung wurden am Ende des Behandlungszeitraums bzw. randomisierte, aber nicht behandelte Patienten am Studienende zensiert. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie benötigten, wurde dies als konkurrierendes Risiko betrachtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis sowie das zugehörige KI basieren auf einer Kaplan-Meier-Analyse. Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert beruhen auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Dosierungsschema als Faktor sowie Studienzentrum und Körpergewicht als Kovariaten. HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>								

Abbildung 4-3: Grafische Darstellung der Zeit bis zur Verbesserung der PP-NRS um ≥ 4

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Die Zeit bis zu einer Verbesserung wurde anhand einer kumulativen Inzidenzfunktion analysiert. Patienten ohne Verbesserung wurden am Ende des Behandlungszeitraums bzw. randomisierte, aber nicht behandelte Patienten am Studienende zensiert. Wenn Patienten eine Rescue-Therapie benötigten, wurde dies als konkurrierendes Risiko betrachtet.

ITT: *Intention to Treat*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS < 2; tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tag	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2; tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
1	0	0	-	-	-
2	3/190 (1,6)	1/96 (1,0)	1,52 [0,16; 14,38] 0,7171	1,45 [0,15; 14,24] 0,7497	0,40 [-2,35; 3,15] 0,7849
3	3/190 (1,6)	0	NA	NA	1,50 [-0,25; 3,25] 0,2353
4	7/190 (3,7)	0	NA	NA	3,50 [0,85; 6,14] 0,0691

Tag	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2; tägliche Auswertung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
5	5/190 (2,6)	0	NA	NA	2,46 [0,23; 4,69] 0,1301
6	8/190 (4,2)	1/96 (1,0)	4,04 [0,51; 31,85] 0,1848	4,09 [0,50; 33,35] 0,1881	3,25 [-0,20; 6,69] 0,1421
7	14/190 (7,4)	0	NA	NA	7,37 [3,61; 11,12] 0,0069
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht < 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die RR wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR nicht für alle Zeitpunkte möglich war. ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (PP-NRS < 2; wöchentlicher Durchschnitt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2; wöchentlicher Durchschnitt				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
1	1/190 (0,5)	0	NA	NA	0,40 [-0,51; 1,30] 0,5637
2	24/190 (12,6)	1/96 (1,0)	11,89 [1,65; 85,51] 0,0140	13,45 [1,79; 101,16] 0,0116	11,45 [6,33; 16,56] 0,0013
4	41/190 (21,6)	1/96 (1,0)	21,10 [2,98; 149,48] 0,0023	26,85 [3,63; 198,81] 0,0013	20,89 [14,68; 27,10] < 0,0001
24	58/190 (30,5)	4/96 (4,2)	7,36 [2,75; 19,70] < 0,0001	10,37 [3,62; 29,73] < 0,0001	26,81 [19,20; 34,43] < 0,0001

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit PP-NRS < 2; wöchentlicher Durchschnitt				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 Variable Region und die Stratifizierungsvariable Körpergewicht (< 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

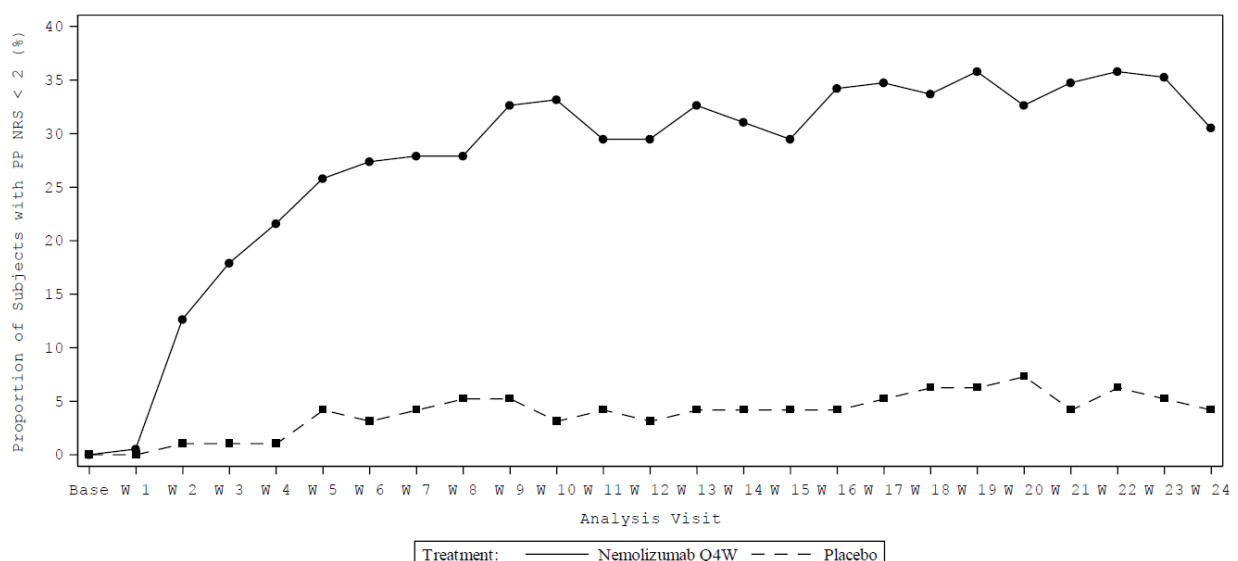


Abbildung 4-4: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit PP-NRS-Wert < 2 (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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; W: Woche (Week)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus (mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert
1	184	-1,64 (0,127)	96	-0,60 (0,176)	-1,04 [-1,45; -0,62] < 0,0001
2	184	-2,92 (0,176)	96	-0,91 (0,244)	-2,01 [-2,58; -1,44] < 0,0001
4	184	-3,73 (0,195)	96	-1,03 (0,270)	-2,70 [-3,33; -2,07] < 0,0001
24	184	-4,93 (0,228)	96	-1,52 (0,321)	-3,41 [-4,15; -2,66] < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population.

Der wöchentliche PP-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und dem PP-NRS-Baseline-Wert als Kovariate.

ANCOVA: Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*); 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 an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; SE: Standardfehler (*Standard Error*)

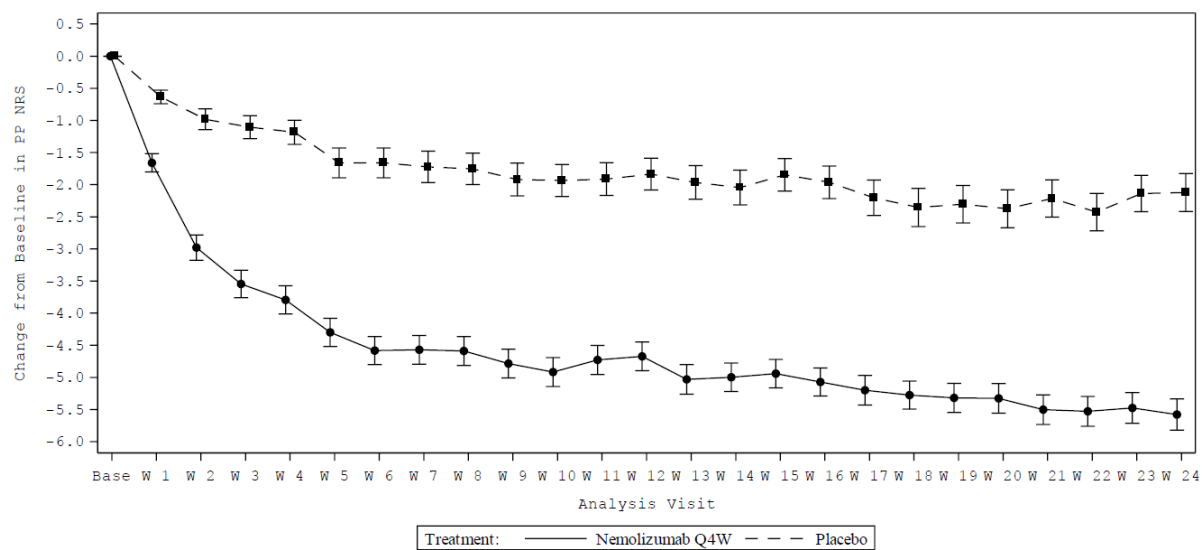


Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der PP-NRS (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

ITT: *Intention to Treat*; PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen; W: Woche (Week)

Pruritus: Zusammenfassung der Ergebnisse

Gemäß Einschlusskriterien litten alle Patienten in OLYMPIA 1 unter schwerem Pruritus und die medianen Baseline-Werte der PP-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lagen in beiden Behandlungsarmen bei etwa 8,4 (siehe Tabelle 4-12).

Bereits 2 Tage nach der ersten Anwendung von Nemolizumab zeigten statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der PP-NRS-Werte um ≥ 4 Punkte (12,1 % vs. 2,1 %; RR [95%-KI]: 5,81 [1,40; 24,13], p-Wert: 0,0154; siehe Tabelle 4-20).

Der statistisch signifikante Vorteil durch die Behandlung mit Nemolizumab zeigte sich auch in der durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung des Pruritus ab der ersten Woche und setzte sich während der gesamten Behandlungsdauer fort (Woche 24: 47,4 % vs. 14,6 %, RR [95%-KI]: 3,20 [1,92; 5,31], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 4-2).

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS betrug 36 Tage unter Nemolizumab, d.h. innerhalb von 36 Tagen erreichte die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus. Die Auswertung ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Nemolizumab gegenüber dem Kontrollarm (HR [95%-KI]: 3,34 [2,30; 4,85], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-22 und Abbildung 4-3).

Des Weiteren erreichten – trotz des hohen Ausgangswertes – bereits in den ersten Tagen nach der ersten Anwendung von Nemolizumab Patienten einen (nahezu) pruritusfreien Zustand, d. h. einen PP-NRS-Wert < 2 . Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Kontrollarm bestand hierbei an Tag 7 (7,4 % vs. 0 %; RD [95%-KI]: 7,37 [3,61; 11,12], p-Wert: 0,0069; siehe Tabelle 4-23) sowie ab Woche 2 bei Auswertung der durchschnittlichen wöchentlichen Werte. Der statistisch signifikante Vorteil von Nemolizumab setzte sich während der gesamten Behandlungsdauer fort (Woche 24: 30,5 % vs. 4,2 %; RR [95%-KI]: 7,36 [2,75; 19,70], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Tabelle 4-24 und Abbildung 4-4).

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 gegenüber Baseline wider (siehe Tabelle 4-25 und Abbildung 4-5).

Zusammenfassend wurde in der Studie OLYMPIA 1 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine sehr schnelle und deutliche, klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Pruritus erreicht. Dieses für die Patienten extrem belastende Hauptsymptom der Prurigo nodularis kann somit durch Nemolizumab sehr 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 Studie OLYMPIA 1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.2 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörungen (SD-NRS)

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	Der Endpunkt Schlafstörung wurde durch die SD-NRS erhoben, auf der die Patienten ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome der Prurigo nodularis 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 Behandlungsphase (Woche 24) 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 24 folgte dem gleichen Vorgehen. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 24 (wöchentlicher Durchschnitt) • mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24
SD-NRS: Sleep Disturbance 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 4-27: 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt Schlafstörungen (SD-NRS) 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 Verzerrungspotential für den Endpunkt Schlafstörungen (SD-NRS) 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 ; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
1	1/190 (0,5)	1/96 (1,0)	0,51 [0,03; 7,99] 0,6279	NA	-0,53 [-2,57; 1,50] 0,6144
2	15/190 (7,9)	4/96 (4,2)	1,89 [0,65; 5,55] 0,2441	NA	3,31 [-2,46; 9,09] 0,2929
3	28/190 (14,7)	2/96 (2,1)	7,07 [1,72; 29,07] 0,0067	8,47 [1,93; 37,11] 0,0046	9,80 [4,11; 15,48] 0,0072
4	32/190 (16,8)	5/96 (5,2)	3,23 [1,30; 8,03] 0,0115	4,14 [1,49; 11,47] 0,0063	9,28 [2,44; 16,11] 0,0218
5	32/190 (16,8)	4/96 (4,2)	4,04 [1,47; 11,10] 0,0067	4,93 [1,65; 14,77] 0,0044	9,04 [2,44; 15,64] 0,0208
6	36/190 (18,9)	5/96 (5,2)	3,64 [1,48; 8,97] 0,0050	4,65 [1,69; 12,77] 0,0029	11,51 [4,63; 18,39] 0,0068
7	44/190 (23,2)	5/96 (5,2)	4,45 [1,82; 10,85] 0,0010	6,73 [2,43; 18,60] 0,0002	15,83 [8,45; 23,20] 0,0005
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 OR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht < 90 kg bzw. ≥ 90 kg),					

Tag	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline; tägliche Verbesserung innerhalb der ersten Woche (Tag 1 – 7)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die RR wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR nicht für alle Zeitpunkte möglich war. 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (durchschnittliche wöchentliche Verbesserung der SD-NRS ≥ 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
1	17/190 (8,9)	0	NA	NA	9,05 [4,94; 13,17] 0,0025
2	47/190 (24,7)	2/96 (2,1)	12,12 [3,04; 48,41] 0,0004	15,96 [3,78; 67,45] 0,0002	23,26 [16,49; 30,03] < 0,0001
4	59/190 (31,1)	5/96 (5,2)	6,05 [2,52; 14,53] < 0,0001	8,42 [3,24; 21,86] < 0,0001	26,14 [18,15; 34,13] < 0,0001
24	82/190 (43,2)	12/96 (12,5)	3,38 [1,94; 5,89] < 0,0001	5,21 [2,66; 10,21] < 0,0001	30,20 [20,50; 39,90] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Wenn weniger als 4 Werte verfügbar waren, wurde der Wochendurchschnittswert als fehlend angesehen. 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 Variable Region und die Stratifizierungsvariable Körpergewicht (< 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>					

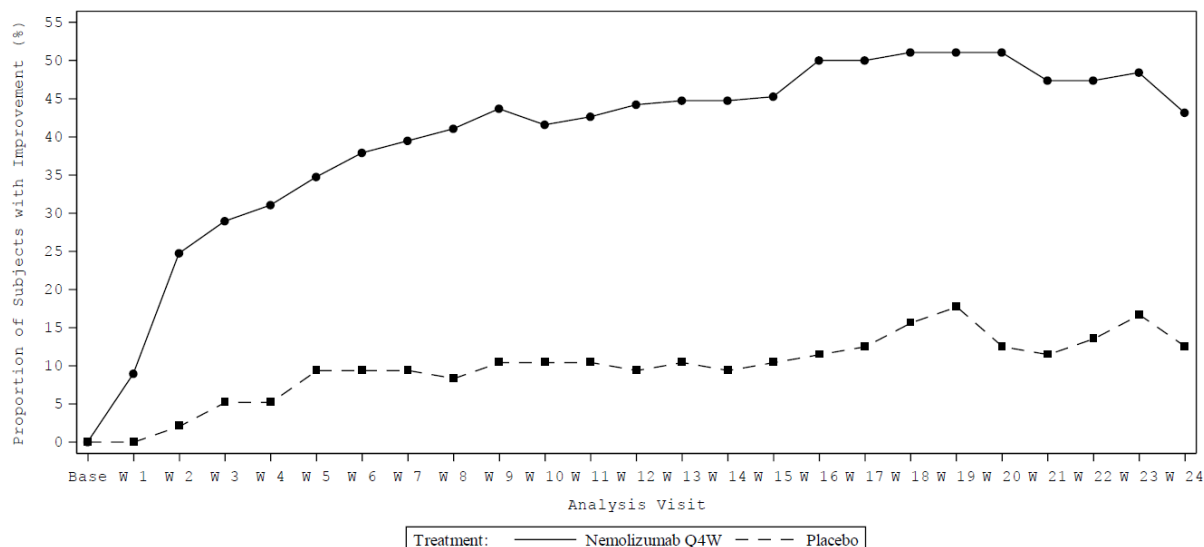


Abbildung 4-6: Grafische Darstellung des Anteils an Patienten mit einer durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung der SD-NRS um ≥ 4 von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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*; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; Q4W: alle 4 Wochen; W: Woche (Week)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Schlafstörungen (mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI] p-Wert
1	190	-1,41 (0,118)	96	-0,48 (0,167)	-0,93 [-1,32; -0,54] < 0,0001
2	190	-2,26 (0,158)	96	-0,68 (0,224)	-1,58 [-2,10; -1,05] < 0,0001
4	190	-2,92 (0,184)	96	-0,80 (0,260)	-2,12 [-2,73; -1,52] < 0,0001
24	190	-4,00 (0,221)	96	-1,17 (0,312)	-2,83 [-3,56; -2,10] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 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 (Studienzentrum und					

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI] p-Wert

Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und dem PP-NRS-Baseline-Wert als Kovariate.
 ANCOVA: Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*); 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 an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Werte; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; SE: Standardfehler (*Standard Error*)

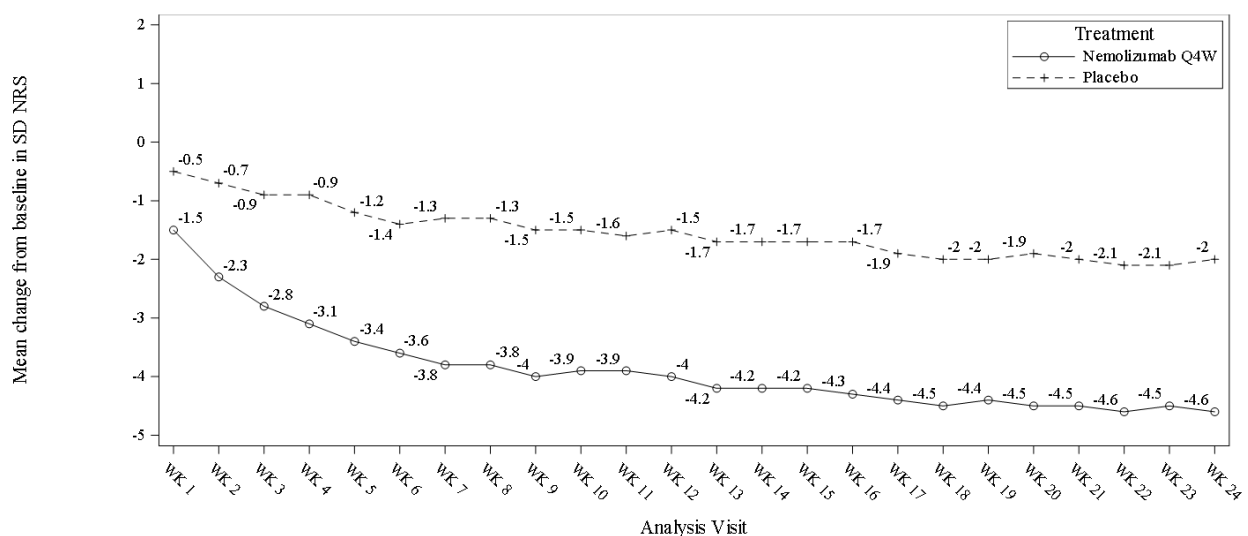


Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der SD-NRS (wöchentlicher Durchschnitt) von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Der wöchentliche SD-NRS-Wert wurde jeweils als Mittelwert der täglichen Werte während der letzten 7 Tage ermittelt. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

ITT: *Intention to Treat*; Q4W: alle 4 Wochen; SD-NRS: *Sleep Disturbance Numeric Rating Scale*; WK: Woche (Week)

Die medianen Baseline-Werte der SD-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lagen in OLYMPIA 1 in den beiden Behandlungsarmen bei etwa 7,4 bzw. 7,9 (siehe Tabelle 4-12). Somit litt die Mehrheit der Patienten bei Studienbeginn unter schweren Schlafstörungen.

Bereits 3 Tage nach der ersten Anwendung von Nemolizumab zeigten statistisch signifikant mehr Patienten als im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung der SD-NRS-Werte um ≥ 4 Punkte (14,7 % vs. 2,1 %; RR [95%-KI]: 7,07 [1,72; 29,07], p-Wert: 0,0067; siehe Tabelle 4-28).

Der statistisch signifikante Vorteil durch die Behandlung mit Nemolizumab zeigte sich auch in der durchschnittlichen wöchentlichen Verbesserung des Schlafes ab der ersten Woche und

setzte sich während der gesamten Behandlungsdauer fort (Woche 24: 43,2 % vs. 12,5 %, RR [95%-KI]: 3,38 [1,94; 5,89], p-Wert: < 0,0001; siehe Tabelle 4-29 und Abbildung 4-6).

Die sehr schnelle und signifikant stärkere Verbesserung des Schlafes im Nemolizumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm spiegelt sich auch in der mittleren Änderung der SD-NRS gegenüber Baseline wider (siehe Tabelle 4-30 und Abbildung 4-7).

In der Studie OLYMPIA 1 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 [6].

Zusammenfassend wurde in der Studie OLYMPIA 1 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine sehr schnelle und deutliche, klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Schlafstörungen erreicht. Die pruritusbedingte Beeinträchtigung des Schlafes kann somit durch Nemolizumab sehr 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 Studie OLYMPIA 1 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 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Schmerz

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	Der Endpunkt Schmerz wurde durch eine Schmerz-NRS erhoben, auf der die Patienten die Intensität ihres schlimmsten Schmerzes durch die Prurigo nodularis während der letzten Woche angeben konnten. Die Skala reicht von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster unerträglicher Schmerz). Die Schmerz-NRS wurde während der Behandlungsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durch die Patienten erfasst. Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt: • mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24
NRS: numerische Rating-Skala	

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

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

Tabelle 4-32: 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt Schmerz wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population adäquat ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential 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.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI] p-Wert
24	159	-4,52 (0,232)	67	-1,43 (0,344)	-3,09 [-3,89; -2,29] < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population.
 Wenn Patienten eine Rescue-Therapie erhielten, wurden die Werte ab dem Zeitpunkt der Rescue-Therapie als fehlend angesehen. Im Falle eines Therapieabbruchs wurden die verfügbaren Werte verwendet.
 Die Auswertung erfolgte mittels MMRM, mit den Faktoren Behandlungsarm, Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]), 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.
 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: numerische Rating-Skala; SE: Standardfehler (*Standard Error*)

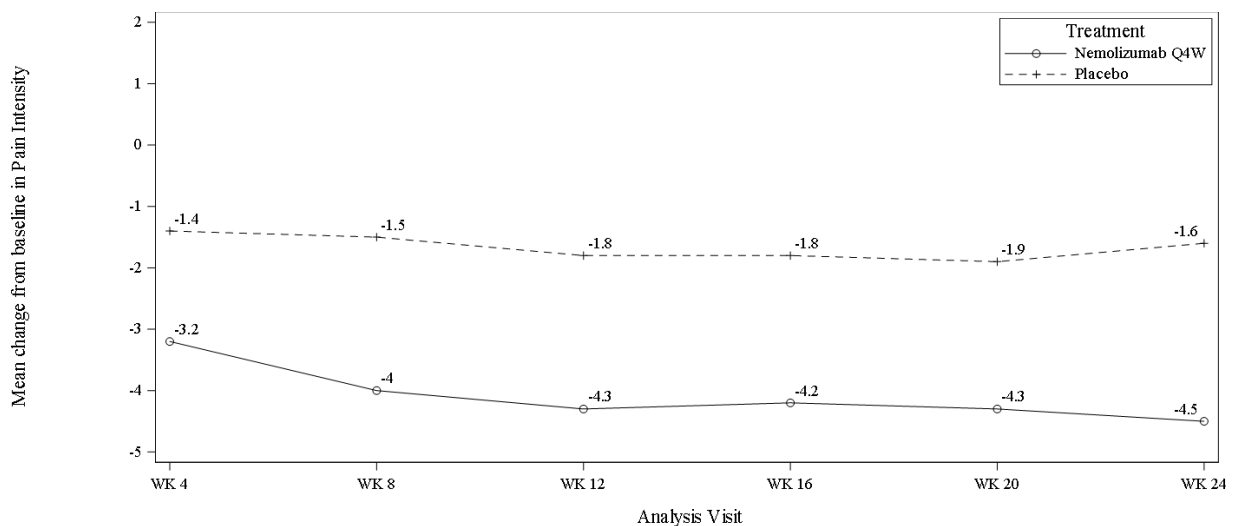


Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der mittleren Änderung der Schmerz-NRS von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

ITT: *Intention to Treat*; Q4W: alle 4 Wochen; WK: Woche (*Week*)

Der mediane Baseline-Wert der Schmerz-NRS (die Werte von 0 bis 10 annehmen kann) lag in OLYMPIA 1 in beiden Behandlungsarmen bei 8,0 (siehe Tabelle 4-12). Somit litt die Mehrheit der Patienten bei Studienbeginn unter starken Schmerzen; zudem gaben 60 % bis 71 % der Patienten an, täglich unter Schmerzen zu leiden.

Die Behandlung mit Nemolizumab führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Verringerung der Schmerzintensität im Vergleich mit dem Kontrollarm (LSMD [95%-KI] zu Woche 24: -3,09 [-3,89; -2,29], p-Wert: < 0,0001; siehe Tabelle 4-33). Der Unterschied zwischen den Studienarmen wird dabei bereits früh im Studienverlauf, d. h. bei der ersten Visite nach Baseline, deutlich (siehe Abbildung 4-8 und [6]).

Zusammenfassend wurde in der Studie OLYMPIA 1 unter der Behandlung mit Nemolizumab eine schnelle und deutliche Verbesserung im Endpunkt Schmerz erreicht. Die Intensität der durch die Prurigo bedingten Schmerzen kann somit durch Nemolizumab wirksam verringert 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 Studie OLYMPIA 1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.4 PAS

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 PAS

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	Der PAS ist ein validiertes Instrument zur objektiven Bewertung der Charakteristika der Läsionen bei chronischer Prurigo und beschreibt die Art, Anzahl, Verteilung, Größe und Aktivität der pruriginösen Läsionen. Die verwendete validierte Version 1.0 des PAS umfasst die Items 1 bis 5: - Item 1a: Welche Typen von pruriginösen Läsionen sind sichtbar? - Item 1b: Welcher Typ der Prurigo ist vorherrschend? - Item 2: Anzahl der pruriginösen Läsionen am ganzen Körper - Item 3: Betroffene Bereiche des Körpers - Item 4: Anzahl der pruriginösen Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers - Item 5a: Anteil der pruriginösen Läsionen mit Exkoration/Krusten - Item 5b: Anteil der abgeheilten pruriginösen Läsionen Der PAS wurde während der Behandlungsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 durch den Prüfarzt oder einen geschulten Vertreter erfasst. Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt: • Anteil an Patienten mit > 75 % abgeheilten Läsionen (PAS-Item 5b) in Woche 24 • Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen (PAS-Item 5b) in Woche 24
PAS: Prurigo Activity Score	

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 PAS 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt PAS 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 Verzerrungspotential für den Endpunkt PAS 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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PAS (Item 5b, abgeheilte Läsionen zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit abgeheilten Läsionen (PAS-Item 5b)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patienten mit > 75 % abgeheilten Läsionen					
24	91/190 (47,9)	15/96 (15,6)	3,00 [1,84; 4,89] < 0,0001	5,53 [2,89; 10,59] < 0,0001	31,31 [20,94; 41,68] < 0,0001
Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen					
24	21/190 (11,1)	4/96 (4,2)	2,65 [0,93; 7,50] 0,0670	2,86 [0,95; 8,64] 0,0618	7,00 [1,00; 12,99] 0,0499
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 Variable Region und die Stratifizierungsvariable Körpergewicht (< 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

In Woche 24 hatten statistisch signifikant mehr Patienten im Nemolizumab-Arm eine über 75%ige Abheilung der pruriginösen Läsionen erreicht als im Kontrollarm (47,9 % vs. 15,6 %, RR [95%-KI]: 3,00 [1,84; 4,89], p-Wert: < 0,0001; siehe Tabelle 4-36).

Auch der Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen in Woche 24 war mit 11,1 % im Nemolizumab-Arm numerisch höher als im Kontrollarm mit 4,2 %. Der Behandlungsunterschied ist anhand des RR statistisch nicht signifikant, für die RD ergibt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nemolizumab (siehe Tabelle 4-36).

Zusammenfassend wurde in der Studie OLYMPIA 1 unter der Behandlung mit Nemolizumab somit neben der schnellen Verbesserung der subjektiv wahrnehmbaren Symptome eine deutliche Abheilung der pruriginösen Hautläsionen erreicht.

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 Studie OLYMPIA 1 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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts IGA

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	Die IGA-Skala ist ein Instrument zur Erfassung von Hautveränderungen bei Prurigo nodularis. 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 Prurigo nodularis und das klinische Ansprechen zu beurteilen (siehe Tabelle 4-3). 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 Behandlungsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 erhoben. Im vorliegenden Modul wird folgende Auswertung dargestellt: Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 24
IGA: Investigator's Global Assessment	

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 4-38: 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt IGA 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 Verzerrungspotential 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.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für IGA (Behandlungserfolg gemäß IGA zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg gemäß IGA				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
24	58/190 (30,5)	9/96 (9,4)	3,10 [1,62; 5,93] 0,0006	4,59 [2,07; 10,16] 0,0002	19,17 [10,27; 28,07] 0,0002
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. 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 (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]), 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Den Einschlusskriterien gemäß wiesen alle Patienten in OLYMPIA 1 eine mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis entsprechend einem IGA-Wert von 3 oder 4 auf (siehe Tabelle 4-12).

In Woche 24 hatten statistisch signifikant mehr Patienten im Nemolizumab-Arm einen Behandlungserfolg gemäß IGA, d. h. einen IGA-Wert von 0 oder 1, erreicht als im Kontrollarm (30,5 % vs. 9,4 %, RR [95%-KI]: 3,10 [1,62; 5,93], p-Wert: 0,0006; siehe Tabelle 4-39). Ein IGA-Wert von 0 bzw. 1 entspricht einer erscheinungsfreien bzw. fast erscheinungsfreien Haut, bei der keine oder nur vereinzelte tastbare noduläre Läsionen vorliegen.

Zusammenfassend wurde in der Studie OLYMPIA 1 unter der Behandlung mit Nemolizumab somit neben der schnellen Verbesserung der subjektiv wahrnehmbaren Symptome eine deutliche Verbesserung der pruriginösen Hautläsionen erreicht.

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 Studie OLYMPIA 1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.6 HADS

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts HADS

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	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. Die HADS wurde während der Behandlungsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 16 und 24 erhoben. Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt: • mittlere Änderung der HADS-A von Baseline bis Woche 24 • mittlere Änderung der HADS-D von Baseline bis Woche 24
HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score	

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 4-41: 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt HADS 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 24 in den beiden Studienarmen bei 88,4 % bzw. 88,5 % [6]. Das Verzerrungspotential 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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt HADS (mittlere Änderung der HADS-A und HADS-D von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung der HADS von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95%-KI] p-Wert
Subskala Angst (HADS-A)					
24	190	-1,68 (0,409)	96	1,60 (0,576)	-3,28 [-4,62; -1,94] < 0,0001
Subskala Depression (HADS-D)					
24	190	-1,37 (0,421)	96	2,02 (0,593)	-3,39 [-4,77; -2,01] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und dem HADS-Baseline-Wert als Kovariate. 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>; 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; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)					

Die medianen Baseline-Werte der HADS-A lagen in OLYMPIA 1 in den beiden Behandlungsarmen bei 7,0 bzw. 7,5; die medianen Baseline-Werte der HADS-D betrugen 6,0 bzw. 6,5 (siehe Tabelle 4-12). Ab einem Wert von 8 auf einer der beiden Skalen (die jeweils Werte von 0 bis 21 annehmen können) geht man vom Vorliegen einer klinisch relevanten Angststörung bzw. Depression aus. Somit litt ein relevanter Anteil der Patienten bei Studienbeginn an klinisch relevanten Ängsten und/oder Depressionen.

Zu Woche 24 zeigte sich im Nemolizumab-Arm eine statistisch signifikant stärkere Verringerung der patientenberichteten Schwere von Ängsten und Depressionen als im

Kontrollarm, gemessen anhand der HADS-A bzw. HADS-D, (LSMD [95%-KI]: -3,28 [-4,77; -2,01], p-Wert: < 0,0001 bzw. -3,39 [-4,62; -1,94], p-Wert: < 0,0001; siehe Tabelle 4-42).

Zusammenfassend kann somit durch Nemolizumab der Schweregrad von Angstsymptomen und depressiven Symptomen im Zusammenhang mit der Prurigo nodularis 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 Studie OLYMPIA 1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts DLQI

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	Der DLQI ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen. Der Fragebogen umfasst 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, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die Patienten beantworteten die Fragen jeweils mit ihrer Einschätzung von 0 (nie) bis 3 (sehr) für die letzte Woche. Der DLQI-Gesamtwert wurde durch Summieren der einzelnen Antworten berechnet und kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei niedrige Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Der DLQI wurde während der Behandlungsphase zu Baseline (Tag 1) sowie zu Woche 4, 16 und 24 erhoben. Im vorliegenden Modul werden folgende Auswertungen dargestellt: • Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 in Woche 24 • mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. Der Endpunkt DLQI 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 24 in den beiden Studienarmen bei 89,5 % bzw. 88,5 % [6]. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt DLQI 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.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI (DLQI 0/1 zu Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit DLQI 0/1				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
24	46/190 (24,2)	4/96 (4,2)	5,95 [2,18; 16,28] 0,0005	7,63 [2,65; 21,99] 0,0002	20,56 [13,10; 28,02] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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 Variable Region und die Stratifizierungsvariable Körpergewicht (< 90 kg bzw. ≥ 90 kg), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI (mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert
24	190	-8,99 (0,643)	96	-0,56 (0,908)	-8,43 [-10,54; -6,31] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. 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					

Woche	OLYMPIA 1: Mittlere Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24				
	Nemolizumab N = 190		Placebo N = 96		Nemolizumab vs. Placebo
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	LSMD [95-%-KI] p-Wert
verwendet. Die Berechnung erfolgte anhand einer ANCOVA mit Behandlungsarm und Stratifizierungsfaktoren (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und dem DLQI-Baseline-Wert als Kovariate. ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</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; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)					

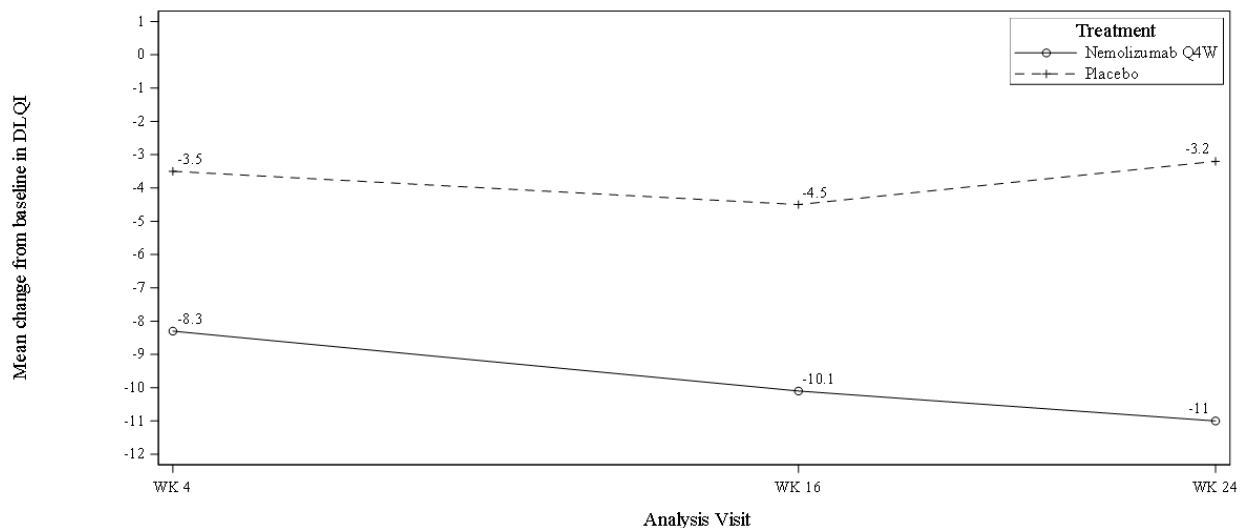


Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der mittleren Änderung des DLQI von Baseline bis Woche 24

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen (Auswertung der *Observed Cases*).

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; ITT: *Intention to Treat*; Q4W: alle 4 Wochen; WK: Woche (Week)

Die Baseline-Werte des DLQI (der Werte von 0 bis 30 annehmen kann) lagen bei den Patienten der Studie OLYMPIA 1 im Median bei 16 bzw. 17 (siehe Tabelle 4-12). Das bedeutet, dass die deutliche Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der Prurigo nodularis empfand.

Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 einen DLQI-Wert von 0 oder 1, also eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität, erreichten, war im Nemolizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (24,2 % vs. 4,2 %, RR [95-%-KI]: 5,95 [2,18; 16,28], p-Wert: 0,0005; siehe Tabelle 4-45).

Die statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität durch Nemolizumab im Vergleich zum Kontrollarm wird auch bei Auswertung der mittleren Änderung des DLQI zu Woche 24 ersichtlich und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich bereits früh im Studienverlauf (siehe Tabelle 4-46 und Abbildung 4-9).

Zusammenfassend kann durch die Behandlung mit Nemolizumab eine schnelle und deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prurigo nodularis 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 Studie OLYMPIA 1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Sicherheit: UE

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit

Studie	Operationalisierung
OLYMPIA 1	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 Prurigo nodularis ein (soweit nicht anderweitig spezifisch erfasst). UE wurden beginnend ab dem schriftlichen Einverständnis zur Screening-Visite fortlaufend während aller Visiten bis zum Studienende 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. Als UESI – d. h. UE, die eine sofortige Meldung und genaue Überwachung erforderten – wurden 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 das 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 [Gliedermaßen, beidseitig], Gesichtsödem)
- erhöhte ALT oder AST, jeweils > 3 × ULN, in Kombination mit erhöhtem Bilirubin > 2 × 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
- Todesfälle
- Spezifische UE
 - UESI
 - Häufige (d. h. bei mindestens 10 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) UE nach SOC und PT
 - Häufige (d. h. bei mindestens 5 % der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten im Nemolizumab-Arm oder 5 Patienten im Kontrollarm aufgetretene) SUE nach SOC und PT
 - Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT

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

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 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
OLYMPIA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für OLYMPIA 1 niedrig. UE wurden verblindet erhoben und auf Basis der *Safety*-Population ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt 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.

4.3.1.3.1.3.1 UE-Gesamtraten

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE innerhalb der Behandlungsphase (Gesamtraten)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Jegliche UE	134/187 (71,7)	62/95 (65,3)	1,06 [1,15; 0,98] 0,1236	1,63 [0,87; 3,02] 0,1243	8,39 [-2,30; 19,08] 0,1222
SUE	16/187 (8,6)	10/95 (10,5)	0,81 [0,38; 1,72] 0,5884	0,80 [0,35; 1,83] 0,5895	-2,48 [-10,05; 5,09] 0,5087
Therapieabbrüche wegen UE	9/187 (4,8)	3/95 (3,2)	1,52 [0,42; 5,50] 0,5198	1,55 [0,41; 5,87] 0,5182	2,34 [-2,50; 7,18] 0,3929
Todesfälle	0	1/95 (1,1)	NA	NA	-0,95 [-2,91; 1,02] 0,2636

	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE innerhalb der Behandlungsphase (Gesamtraten)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Behandlungsphase (d. h. von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 24). Die stratifizierten OR, RR und RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die RR und OR für SUE und Therapieabbrüche wegen UE wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR und OR nicht möglich war. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1.3.2 UESI

Tabelle 4-50: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI innerhalb der Behandlungsphase (Gesamtraten)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Reaktionen an der Injektionsstelle	2/187 (1,1)	0	NA	NA	1,35 [-0,44; 3,14] 0,2510
Asthma	7/187 (3,7)	2/95 (2,1)	1,78 [0,38; 8,39] 0,4673	1,81 [0,37; 8,88] 0,4656	0,81 [-3,04; 4,67] 0,6954
Infektionen	20/187 (10,7)	16/95 (16,8)	0,64 [0,35; 1,17] 0,1441	0,59 [0,29; 1,20] 0,1468	-8,19 [-17,07; 0,69] 0,0567
Ödeme	5/187 (2,7)	1/95 (1,1)	2,54 [0,30; 21,43] 0,3916	2,58 [0,30; 22,42] 0,3896	1,86 [-1,44; 5,17] 0,3423
Erhöhte ALT oder AST	0	0	NA	NA	NA
Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Behandlungsphase (d. h. von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 24). Die stratifizierten RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. RR und OR wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR und OR nicht möglich war.					

	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI innerhalb der Behandlungsphase (Gesamtraten)				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; NA: nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1.3.3 Häufige UE nach SOC und PT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige (d.h. bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetretene) UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE nach SOC bzw. PT innerhalb der Behandlungsphase				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11/187 (5,9)	11/95 (11,6)	0,51 [0,23; 1,13] 0,0964	0,48 [0,20; 1,15] 0,0976	-4,66 [-12,39; 3,06] 0,2042
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18/187 (9,6)	7/95 (7,4)	1,31 [0,57; 3,02] 0,5317	1,34 [0,54; 3,33] 0,5297	3,92 [-2,68; 10,53] 0,2807
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57/187 (30,5)	28/95 (29,5)	1,03 [0,71; 1,51] 0,8620	1,05 [0,61; 1,80] 0,8616	1,01 [-10,85; 12,87] 0,8631
COVID-19	14/187 (7,5)	14/95 (14,7)	0,51 [0,25; 1,02] 0,0574	0,47 [0,21; 1,03] 0,0586	-8,50 [-16,77; -0,23] 0,0289
Nasopharyngitis	11/187 (5,9)	8/95 (8,4)	0,70 [0,29; 1,68] 0,4224	0,68 [0,26; 1,75] 0,4238	-2,99 [-9,42; 3,44] 0,3468
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14/187 (7,5)	4/95 (4,2)	1,78 [0,60; 5,25] 0,2978	1,84 [0,59; 5,76] 0,2940	4,91 [-0,87; 10,68] 0,1332
Untersuchungen	12/187 (6,4)	8/95 (8,4)	0,76 [0,32; 1,80] 0,5356	0,75 [0,29; 1,89] 0,5367	-1,08 [-7,40; 5,24] 0,7334

SOC PT	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit mindestens einem häufigen UE nach SOC bzw. PT innerhalb der Behandlungsphase				
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert	OR [95-%-KI] p-Wert	RD [95-%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21/187 (11,2)	7/95 (7,4)	1,52 [0,67; 3,46] 0,3132	1,59 [0,65; 3,89] 0,3089	5,39 [-1,46; 12,24] 0,1676
Erkrankungen des Nervensystems	21/187 (11,2)	9/95 (9,5)	1,19 [0,57; 2,49] 0,6527	1,21 [0,53; 2,75] 0,6516	4,34 [-3,46; 12,14] 0,2946
Kopfschmerzen	13/187 (7,0)	2/95 (2,1)	3,30 [0,76; 14,33] 0,1108	3,47 [0,77; 15,72] 0,1060	6,74 [1,46; 12,01] 0,0280
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21/187 (11,2)	11/95 (11,6)	0,97 [0,49; 1,93] 0,9304	0,97 [0,44; 2,10] 0,9304	-1,86 [-9,63; 5,92] 0,6377
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	59/187 (31,6)	28/95 (29,5)	1,07 [0,74; 1,56] 0,7226	1,10 [0,64; 1,89] 0,7212	3,50 [-7,35; 14,34] 0,5369
Neurodermitis (LLT Prurigo nodularis) ¹	18/187 (9,6)	19/95 (20,0)	0,48 [0,27; 0,87] 0,0161	0,43 [0,21; 0,86] 0,0168	-11,14 [-19,37; -2,92] 0,0052
Ekzem	10/187 (5,3)	1/95 (1,1)	5,08 [0,66; 39,10] 0,1185	5,31 [0,67; 42,12] 0,1140	5,10 [1,11; 9,09] 0,0474
(1) In der Studie wurde der PT Neurodermitis (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT Prurigo nodularis zugeordnet ist, als Synonym für Prurigo nodularis verwendet. Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Behandlungsphase (d. h. von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 24). Die stratifizierten RD und die dazugehörigen KI und p-Werte wurden basierend auf einer stratifizierten Vierfeldertafel, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]), mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. RR und OR wurden ohne Adjustierung berechnet, da die Berechnung von stratifizierten RR und OR nicht möglich war. KI: Konfidenzintervall; LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N: Anzahl an Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten in der angegebenen Kategorie; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1.3.4 Häufige SUE nach SOC und PT

In der Studie OLYMPIA 1 traten keine häufigen SUE einer bestimmten SOC oder PT bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auf.

4.3.1.3.1.3.5 Therapieabbrüche nach SOC und PT

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Therapieabbrüche nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE nach SOC bzw. PT innerhalb der Behandlungsphase	
	Nemolizumab	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Herzerkrankungen	0	1/95 (1,1)
Sarkoidose des Herzens	0	1/95 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1/187 (0,5)	0
Lagerungsvertigo	1/187 (0,5)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2/187 (1,1)	0
Nasopharyngitis	1/187 (0,5)	0
Hautinfektion mit Staphylokokken	1/187 (0,5)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1/187 (0,5)	0
Myalgie	1/187 (0,5)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	1/187 (0,5)	0
Plattenepithelkarzinom	1/187 (0,5)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4/187 (2,1)	2/95 (2,1)
Dermatitis allergisch	1/187 (0,5)	0
Medikamentenausschlag	1/187 (0,5)	0
Neurodermitis (LLT Prurigo nodularis) ¹	1/187 (0,5)	1/95 (1,1)
Pemphigoid	1/187 (0,5)	0
Dermatitis atopisch	0	1/95 (1,1)

SOC PT	OLYMPIA 1: Anteil an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE nach SOC bzw. PT innerhalb der Behandlungsphase	
	Nemolizumab	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
(1) In der Studie wurde der PT Neurodermitis (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT Prurigo nodularis zugeordnet ist, als Synonym für Prurigo nodularis verwendet. Die Analysen beruhen auf der <i>Safety</i>-Population und beziehen sich auf die Behandlungsphase (d. h. von Beginn der Behandlung bis einschließlich Woche 24). LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; 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; UE: unerwünschtes Ereignis		

4.3.1.3.1.3.6 Beschreibung der Ergebnisse zur Sicherheit und Fazit

Das Auftreten von UE war in der Studie OLYMPIA 1 in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bei 71,7 % der Patienten im Nemolizumab-Arm und 65,3 % der Patienten im Kontrollarm trat mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 8,6 % der Patienten im Nemolizumab-Arm und 10,5 % der Patienten im Kontrollarm dokumentiert. Es trat lediglich ein Todesfall im Kontrollarm auf, der als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurde. Therapieabbrüche wegen UE waren mit 4,8 % im Nemolizumab-Arm und 3,2 % im Kontrollarm selten. Zusammenfassend ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE (siehe Tabelle 4-49).

Für UESI ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-50). Die häufigsten UESI waren Infektionen mit 10,7 % im Nemolizumab-Arm und 16,8 % im Kontrollarm. Alle anderen UESI traten bei jeweils weniger als 5 % der Patienten auf. Nahezu alle UESI wurden als nicht schwerwiegend eingestuft [6].

Unter den häufigen UE (d.h. UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) waren UE der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (31,6 % vs. 29,5 %) sowie *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* am häufigsten (30,5 % vs. 29,5 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nemolizumab ergab sich in Übereinstimmung mit den Auswertungen zur Morbidität für den PT *Neurodermitis* (Prurigo nodularis). Darüber hinaus ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-51). Die Auswertung ergab insbesondere keine Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Infektionen unter Nemolizumab. Häufige SUE kamen in OLYMPIA 1 nicht vor, d. h. kein SUE einer bestimmten SOC oder PT trat bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auf.

Zusammenfassend zeigte sich in OLYMPIA 1 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 Studie OLYMPIA 1 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 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

In der Studie OLYMPIA 1 waren folgende Subgruppen für die beiden co-primären Endpunkte (Woche 16) sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte (Woche 4 und 16) präspezifiziert:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Altersgruppe (18 – 65 / > 65 Jahre)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik)
- Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere)
- Baseline-Körpergewicht (< 90 kg / ≥ 90 kg)
- Baseline-IGA (3 / 4)

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 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Die Studie OLYMPIA 1 kann nicht für die Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen herangezogen werden, da in der Studie Nemolizumab nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde. Die Studie wird lediglich zur Darstellung des medizinischen Nutzens berücksichtigt.

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 sind konsistent mit den Auswertungen für die Gesamtpopulation und geben somit keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit in den betrachteten Subgruppen, wie z. B. zwischen verschiedenen Altersgruppen oder Patienten mit mittelschwerer und schwerer Prurigo nodularis.

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).

OLYMPIA 1 (RD.06.SPR.202685)

- Studienbericht [6]
- Registereinträge [51, 52]
- Publikation [53]

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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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

4.3.2.2.2 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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 der Studie OLYMPIA 1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische und internationale Phase-III-Zulassungsstudie, die der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien gemäß Verfahrensordnung des G-BA entspricht.

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert und stratifiziert nach Studienzentrum und Körpergewicht ($< 90 \text{ kg}$ vs. $\geq 90 \text{ kg}$). Die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme zeigt sich in der Gegenüberstellung der Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Die dargestellten Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Für alle Endpunkte kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Zusammenfassend besteht für die vorliegenden Nachweise zum medizinischen Nutzen von Nemolizumab aus der Studie OLYMPIA 1 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 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Die Prurigo nodularis ist eine eher seltene Hauterkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck. Die Patienten haben insbesondere aufgrund des intensiven chronischen Pruritus, der damit verbundenen Schlafstörungen sowie der sichtbaren und blutenden Hautläsionen eine erheblich verringerte Lebensqualität (siehe Modul 3 B).

Bis vor 2 Jahren fehlten spezifisch zugelassene Therapieoptionen gänzlich. Mit der Zulassung von Dupilumab steht nun zwar eine systemische Behandlungsoption für Prurigo nodularis zur Verfügung, dennoch werden weiterhin Therapiealternativen zu Dupilumab benötigt – insbesondere zielgerichtete und gut verträgliche Therapien, denen ein alternativer Wirkmechanismus zu Grunde liegt und die eine schnelle Verringerung des Pruritus bewirken. Nemolizumab kann diesen Bedarf decken. Die positiven Studienergebnisse belegen, dass Nemolizumab eine erhebliche Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Prurigo nodularis bedeutet und eine wichtige neue Therapieoption ist.

Vorbemerkungen zur Evidenz zu Nemolizumab

In der Phase-III-Studie OLYMPIA 1 wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kamen. Die Patienten erhielten über 24 Wochen entweder Nemolizumab oder Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erfüllt die Studie nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Des Weiteren liegen Ergebnisse aus der Phase-III-Studie OLYMPIA 2 mit einer 16-wöchigen Behandlungsdauer vor. Die Studie weist ein identisches Studiendesign wie OLYMPIA 1 hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienintervention und Komparator auf. Die Studie erfüllt aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie aufgrund der Studiendauer ebenfalls nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens, bestätigt jedoch die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1.

Somit stehen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab zur Verfügung, die formal geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V zu belegen und dessen Ausmaß zu quantifizieren. Die Studie OLYMPIA 1 wird jedoch als bestverfügbare Evidenz dargestellt, um den medizinischen Nutzen von Nemolizumab zu untermauern. Anschließend wird erläutert, welche Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab vorliegen.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen von Nemolizumab

In der folgenden Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse aus der Studie OLYMPIA 1 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusammengefasst.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)		OLYMPIA 1
		Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Morbidität		190 vs. 96 Patienten
PP-NRS	Verbesserung ≥ 4	47,4 % vs. 14,6 % RR: 3,20 [1,92; 5,31]; < 0,0001
	Zeit bis zur Verbesserung ≥ 4	Median (Tage): 36,0 vs. NA HR: 3,34 [2,30; 4,85]; < 0,0001
	Wert < 2	30,5 % vs. 4,2 % RR: 7,36 [2,75; 19,70]; < 0,0001
SD-NRS: Verbesserung ≥ 4		43,2 % vs. 12,5 % RR: 3,38 [1,94; 5,89]; < 0,0001
Schmerz-NRS		LSMD: -3,09 [-3,89; -2,29]; < 0,0001
PAS-Item 5b	> 75 % abgeheilt	47,9 % vs. 15,6 % RR: 3,00 [1,84; 4,89]; < 0,0001
	100 % abgeheilt	11,1 % vs. 4,2 % RR: 2,65 [0,93; 7,50]; 0,0670
IGA-Behandlungserfolg ¹		30,5 % vs. 9,4 % RR: 3,10 [1,62; 5,93]; 0,0006
HADS	HADS-A	LSMD: -3,28 [-4,62; -1,94]; < 0,0001
	HADS-D	LSMD: -3,39 [-4,77; -2,01]; < 0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)	OLYMPIA 1
	Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	190 vs. 96 Patienten
DLQI 0/1	24,2 % vs. 4,2 % RR: 5,95 [2,18; 16,28]; 0,0005
Sicherheit	187 vs. 95 Patienten
Jegliche UE	71,7 % vs. 65,3 % RR: 1,06 [1,15; 0,98]; 0,1236
SUE	8,6 % vs. 10,5 % RR: 0,81 [0,38; 1,72]; 0,5884
Todesfälle	0 vs. 1,1 % RD: -0,95 [-2,91; 1,02]; 0,2636
Therapieabbrüche wegen UE	4,8 % vs. 3,2 % RR: 1,52 [0,42; 5,50]; 0,5198
UESI	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.
Häufige ² UE nach SOC und PT	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer PT <i>Neurodermitis</i> (LLT <i>Prurigo nodularis</i>) ³ : 9,6 % vs. 20,0 % RR: 0,48 [0,27; 0,87]; 0,0161
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT	Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.
(1) IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert (2) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 10 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm aufgetreten sind (3) In der Studie wurde der PT <i>Neurodermitis</i> (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT <i>Prurigo nodularis</i> zugeordnet ist, als Synonym für <i>Prurigo nodularis</i> verwendet. (4) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 5 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten im Nemolizumab-Arm oder 5 Patienten im Kontrollarm) aufgetreten sind DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>; HR: Hazard Ratio; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; NA: nicht auswertbar; NRS: numerische Rating-Skala; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 24 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,
- eine Verbesserung psychosozialer 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 und Krankheitsschwere – gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

Verbesserung des Pruritus

Intensiver und konstanter Pruritus Tag und Nacht ist das Hauptsymptom der Prurigo nodularis. Der anhaltende Pruritus bedingt eine hohe Krankheitslast und führt zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich alltäglicher und beruflicher Aktivitäten und der Lebensqualität [2-4]. Eine schnelle und dauerhafte Verringerung des Pruritus ist somit das wichtigste Therapieziel bei Prurigo nodularis.

In die Studie OLYMPIA 1 wurden ausschließlich Patienten mit schwerem Pruritus eingeschlossen. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte schon 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). Das sehr schnelle Ansprechen auf Nemolizumab zeigte sich auch in der Auswertung der medianen Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS: diese betrug lediglich 36 Tage unter Nemolizumab, d. h. innerhalb von 36 Tagen erreichte die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus.

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 Symptommelast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) schnell und stetig an. In Woche 24 waren über 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

Reduktion der Schlafstörungen

Pruritusbedingte Schlafstörungen tragen zur hohen Krankheitslast bei Patienten mit Prurigo nodularis bei [3-5]. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten.

In der Studie OLYMPIA 1 litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter schweren Schlafstörungen. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten bereits ab Tag 3 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 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2). Bis Woche 24 besteht durchweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Nemolizumab gegenüber Placebo. Die Auswertung der Schlaftagebuch-Daten zeigte ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo [6].

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Der Pruritus und die Hautentzündungen bei Prurigo nodularis sind häufig mit Schmerzen assoziiert, die zur Krankheitslast beitragen [3]. Zu Studienbeginn litt die Mehrheit der Patienten in OLYMPIA 1 unter starken und täglichen Schmerzen aufgrund der Prurigo nodularis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte auch für dieses Symptom eine schnelle und gegenüber Placebo statistisch signifikante Verringerung gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3).

Verbesserung der Hautsymptomatik (PAS, IGA)

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind die Hautveränderungen (noduläre Läsionen sowie durch das Kratzen induzierte Exkoriationen, Blutungen und Narben) das sichtbare Zeichen der Prurigo nodularis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen [3]. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen stellt daher ein weiteres wichtiges Therapieziel bei Prurigo nodularis dar.

Ausmaß und Schwere der Hautveränderung wurden in OLYMPIA 1 mittels PAS und IGA erfasst. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d.h. eine über 75%ige Abheilung der pruriginösen Läsionen und/oder ein 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 psychosozialer Beeinträchtigungen

Die Prurigo nodularis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen, Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Prurigo nodularis signifikant häufiger sowohl im Vergleich zur Gesamtbevölkerung als auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauterkrankungen auf [7-10].

Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in OLYMPIA 1 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und der 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 4.3.1.3.1.1.6).

Verbesserung der Lebensqualität

Die Prurigo nodularis führt zu einer erheblichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der anhaltende, intensive Pruritus wird von den Patienten als Hauptgrund hierfür angegeben, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei [2, 7, 11-13].

So empfand auch die deutliche Mehrheit der Patienten der Studie OLYMPIA 1 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitslast erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität (d.h. DLQI 0/1). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich schnell und statistisch signifikant stärker durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich in OLYMPIA 1 als mit Placebo vergleichbar: Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Nemolizumab und Placebo hinsichtlich UE, SUE, Therapieabbrüchen wegen UE, Todesfällen, UESI sowie häufiger UE nach SOC und PT; schwerwiegende UESI traten selten auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und [6]). Unter den häufigen UE zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Häufige SUE kamen in OLYMPIA 1 nicht vor.

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

Die Studie OLYMPIA 1 belegt mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine sehr schnelle und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der Prurigo nodularis einhergehen. Die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 wurden durch die 16-wöchige Phase-III-Studie OLYMPIA 2 bestätigt. Beide Studien weisen ein identisches Studiendesign hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Studienintervention, Komparator und Endpunkten auf, und unterscheiden sich lediglich in der Behandlungsdauer. Die primären und wichtige sekundäre Endpunkte wurden in beiden Studien zu Woche 16 erhoben und zeigen konsistente Ergebnisse [14, 15].

Der sehr schnelle Wirkeintritt im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen wurde zudem bereits in einer Post-hoc-Analyse der Phase-II-Studie RD.03.SPR.115828 gezeigt: Hier ergab sich im Vergleich von Nemolizumab mit Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Pruritus innerhalb von 48 Stunden sowie eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Schlafes ab Tag 4 [16].

In der noch laufenden LTE-Studie RD.06.SPR.202699 wird die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Nemolizumab bei Patienten, die zuvor an einer der Phase-III- oder Phase-II-Studien teilgenommen hatten, untersucht. Bisherige Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen zeigen einen anhaltenden bzw. zunehmenden Therapieeffekt im Hinblick auf die Reduktion des Pruritus, die Abheilung der Hautläsionen und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [17].

In der placebokontrollierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie RD.06.SPR.203890 wurde die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts von Nemolizumab über 24 Wochen nach Absetzen der Behandlung untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten zuvor unter Nemolizumab einen IGA-Wert von 0 oder 1 sowie eine Verringerung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS erreicht. Die mediane Zeit bis zum Rückfall (d. h. Verschlechterung des Pruritus um ≥ 4 Punkte oder Verschlechterung des IGA um ≥ 2 Punkte) betrug nach Absetzen von Nemolizumab 16 Wochen. Bei den Patienten, die die Therapie mit Nemolizumab unverändert fortsetzten, kam es hingegen deutlich seltener und später zu einer Verschlechterung [18].

Die unter Nemolizumab aufgetretenen UE in der Studie OLYMPIA 1 entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil und sind in ihrer Häufigkeit mit dem Placebo-Arm vergleichbar. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie OLYMPIA 2 [14, 15]. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab in der LTE-Studie ergaben sich in den bisherigen Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen keine Sicherheitssignale, und das Auftreten von UE blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil bis leicht rückläufig [17].

Zusammenfassend belegen die positiven Studienergebnisse, dass Nemolizumab eine erhebliche Erweiterung der bisher unzureichenden Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Prurigo nodularis bedeutet und somit eine wichtige neue Therapieoption ist.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen von Nemolizumab

Die Prurigo nodularis ist eine komplexe und bisher schwer behandelbare Erkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck. Im Fokus der Therapie steht insbesondere die – möglichst schnelle – Linderung des quälenden Pruritus, und somit auch die Unterbrechung des Juck-Kratz-Zyklus, die Abheilung der Läsionen sowie die Verbesserung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Erst seit 2 Jahren steht mit Dupilumab eine zugelassene systemische Therapieoption zur Verfügung. Dennoch ist das Spektrum der Therapieoptionen bei Prurigo nodularis bisher als unzureichend anzusehen, da benötigte Therapiealternativen zu Dupilumab für diese komplexe Erkrankung fehlen. So sprechen nicht alle Patienten ausreichend auf die Behandlung mit Dupilumab an; zudem kann bei längerfristiger Anwendung ein sekundäres Therapieversagen eintreten.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet 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 Dupilumab, welche im Folgenden erläutert werden.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber Dupilumab. Die Blockade des IL-31-Signalwegs durch Nemolizumab greift spezifisch in das gestörte Zusammenspiel von Nervenzellen, Immunzellen, Epithelzellen und Fibroblasten ein. So kann Nemolizumab eine sehr schnelle spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits 2 Tage nach der ersten Anwendung. In OLYMPIA 1 erreichte innerhalb von 36 Tagen die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus. Dieses schnelle Ansprechen ist in Anbetracht der Schwere des Pruritus bei Prurigo nodularis besonders bedeutsam. Der oft quälende Pruritus wird von den Patienten als belastendstes Symptom der Prurigo nodularis genannt und seine Linderung stellt somit das wichtigste Therapieziel dar [2-4, 19].

Für Dupilumab sind ebenfalls Daten zur Geschwindigkeit des Wirkeintritts bei der Behandlung der Prurigo nodularis verfügbar: In den Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 wurde Dupilumab im Vergleich mit Placebo, gegebenenfalls mit TCS/TCI, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht. Die Intensität des Pruritus wurde anhand der WI-NRS analog zur PP-NRS in OLYMPIA 1 erfasst. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der WI-NRS betrug 15 Wochen – umgerechnet 105 Tage – bei den Patienten, die Dupilumab ohne TCS/TCI erhielten (meta-analytische Zusammenfassung der Studien, siehe [20, 21]). Auch anhand der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie der Verlaufskurven zur mittleren Änderung des Pruritus gegenüber Baseline wird ersichtlich, dass der Wirkeintritt unter Dupilumab deutlich mehr Zeit benötigt als bei Nemolizumab (siehe [20, 21]).

Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen den Studien PRIME und PRIME2 sowie OLYMPIA 1 ist ein indirekter Vergleich der Studien nicht mit hinreichender Ergebnissicherheit für die frühe Nutzenbewertung durchführbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dennoch bietet die Gegenüberstellung der Zeit bis zum Ansprechen aufgrund der sehr deutlichen Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verbesserung – 36 Tage vs. 15 Wochen – einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nemolizumab. Für Dupilumab ist bereits bei der atopischen Dermatitis beschrieben, dass der volle Wirkeintritt einige Wochen benötigt [22], wohingegen für Nemolizumab in mehreren Studien ein sehr schneller Wirkeintritt gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt zum medizinischen Nutzen). Aufgrund der Schwere der Erkrankung stellen die sehr schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, sowie die damit einhergehende sehr schnelle Verbesserung des Schlafes patientenrelevante Verbesserungen des therapeutischen Nutzens gegenüber Dupilumab dar.

Infolge der Behandlung mit Nemolizumab ist zudem eine schnelle Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der pruriginösen Läsionen zu beobachten, die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich erheblich.

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich als vergleichbar mit Placebo. Es treten insbesondere die im Zusammenhang mit anderen Biologika in dermatologischen Indikationen

stehenden Nebenwirkungen kaum auf. Es gibt keine Einschränkungen und Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Anwendung von Nemolizumab [1].

Neben der sehr schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab auch einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab muss aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe seltener verabreicht werden als Dupilumab, welches alle 2 Wochen injiziert wird. Dies stellt eine Vereinfachung der Therapie dar, die dem Patienten den Lebensalltag ein weiteres Stück zurückgibt, indem die Therapie nur in größeren Zeitabständen präsent ist.

Zusammenfassend deckt der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab den therapeutischen Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapiealternativen zur Behandlung der Prurigo nodularis. Als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen anderen Therapieansatz als Dupilumab. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen sehr schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Somit stellt Nemolizumab eine wichtige Therapieoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis dar. 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

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 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, 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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend

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.

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

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Rodriguez D, Kwatra SG, Dias-Barbosa C, Zeng F, Jabbar Lopez ZK, Piketty C, et al. (2023): Patient Perspectives on Living With Severe Prurigo Nodularis. JAMA Dermatol; 159(11):1205-12.
3. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. (2020): Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol; 34(10):2373-83.
4. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. J Am Acad Dermatol; 79(3):457-63 e5.
5. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G (2021): Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. Acta Derm Venereol; 101(3):adv00424.
6. Galderma Research & Development LLC (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.202685 (OLYMPIA 1).
7. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. (2019): The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. J Eur Acad Dermatol Venereol; 33(1):157-62.
8. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG (2020): Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J Am Acad Dermatol; 83(6):1559-65.
9. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol; 135(4):984-91.
10. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG (2020): Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. J Invest Dermatol; 140(2):480-3 e4.
11. Whang KA, Le TK, Khanna R, Williams KA, Roh YS, Sutaria N, et al. (2022): Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol; 86(3):573-80.
12. Aggarwal P, Choi J, Sutaria N, Roh YS, Wongvibulsin S, Williams KA, et al. (2021): Clinical characteristics and disease burden in prurigo nodularis. Clin Exp Dermatol; 46(7):1277-84.
13. Balieva FN, Finlay AY, Kupfer J, Aragones LT, Lien L, Gieler U, et al. (2018): The Role of Therapy in Impairing Quality of Life in Dermatological Patients: A Multinational Study. Acta Derm Venereol; 98(6):563-9.
14. Galderma Research & Development LLC (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE.203065 (OLYMPIA 2).
15. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. (2023): Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. N Engl J Med; 389(17):1579-89.
16. Ständer S, Yosipovitch G, Lacour JP, Legat FJ, Paul C, Reich A, et al. (2022): Nemolizumab efficacy in prurigo nodularis: onset of action on itch and sleep disturbances. J Eur Acad Dermatol Venereol; 36(10):1820-5.
17. Galderma Research & Development LLC (2025): Summary Report Interim Analysis 2 - RD.06.SPR.202699.

18. Galderma Research & Development LLC (2024): Clinical Study Report – RD.06.SRE.203890.
19. Mollanazar NK, Sethi M, Valdes Rodriguez R, Nattkemper LA, Ramsey FV, Zhao H, et al. (2016): Retrospective analysis of data from an itch center: Integrating validated tools in the electronic health record. *J Am Acad Dermatol*; 75(4):842-4.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®), Modul 4 G, Prurigo nodularis. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6530/2023_03_29_Modul4G_Dupilumab.pdf.
21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®), Modul 4 G – Anhang 4-G, Prurigo nodularis. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6531/2023_03_29_Modul4G_Dupilumab_Anhang4G.pdf.
22. 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>.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. 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.
25. 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.
26. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Stander S (2020): Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*; 82(2):460-8.
27. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. (2012): Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*; 92(5):502-7.
28. Storck M, Sandmann S, Bruland P, Pereira MP, Steinke S, Riepe C, et al. (2021): Pruritus Intensity Scales across Europe: a prospective validation study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(5):1176-85.
29. Kimel M, Zeidler C, Kwon P, Revicki D, Ständer S (2020): Validation of Psychometric Properties of the Itch Numeric Rating Scale for Pruritus Associated With Prurigo Nodularis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*; 156(12):1354-8.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Ständer S, Fofana F, Dias-Barbosa C, Rodriguez D, Budhiarso I, Jabbar-Lopez ZK, et al. (2023): The Sleep Disturbance Numerical Rating Scale: Content Validity, Psychometric Validation, and Meaningful Within-Patient Change in Prurigo Nodularis. *Dermatol Ther* (Heidelb); 13(7):1587-602.
36. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, et al. (2021): Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00403.
37. Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, et al. (2018): Prurigo Activity Score (PAS): validity and reliability of a new instrument to monitor chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(10):1754-60.
38. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. (2018): European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(7):1059-65.
39. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S (2021): Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00401.
40. Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67(6):361-70.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc; 9(2):169-80.
46. Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. (2015): Health-Related Quality of Life in Chronic Pruritus: An Analysis Related to Disease Etiology, Clinical Skin Conditions and Itch Intensity. Dermatology; 231(3):253-9.
47. Galderma Research & Development LLC, Syneos Health (2023): Statistical Analysis Plan - Protocol Number: RD.06.SPR.202685 (OLYMPIA 1), Final Version 1.0.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): IQWiG-Berichte – Nr. 1589, Dupilumab (Prurigo nodularis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A23-24, Version: 1.0 (Stand: 28.06.2023). [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6534/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). [Zugriff: 28.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 14.11.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
51. 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 - EU-CTR (2019-004293-25). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004293-25
52. 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: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501666>
53. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. (2024): Efficacy and Safety of Nemolizumab in Patients With Moderate to Severe Prurigo Nodularis: The OLYMPIA 1 Randomized Clinical Phase 3 Trial. JAMA Dermatol; doi:10.1001/jamadermatol.2024.4796
54. Augustin M, Zeidler C, von Kiedrowski R, Metz M, Darsow U, Raap U, et al. (2023): [Indikation zur Systemtherapie bei chronischer Prurigo: Kommentierte Checkliste für die Praxis]. J Dtsch Dermatol Ges; 21(7):822-4.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-68 (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 [24]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nemolizumab.mp.	151
2	nemluvio.mp.	0
3	mitchgga.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 4-69 (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 [24]	
#	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 4-70 (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	mitiga.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 4-71 (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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-72 (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	A1
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	A1
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	A1
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	A3
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	A5
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	A3
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	A3
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:	A3

Nr.	Studie	Ausschlussgrund ¹
	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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
16	Galderma R&D (2022): RD.06.SPR.201590 - Study to Assess 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	A1
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	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund ¹
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 Prurigo Nodularis (2019-004294-13). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004294-13	A5
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	A3
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	A1
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	A3
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	A3
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	A1
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	A1
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	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund ¹
	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	
30	GALDERMA R&D, SNC (2017): RD.03.SPR.115828 - A study to assess the safety 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	A3
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	A1
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	A1
(1) Definition der Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2. Bei Zutreffen mehrerer Ausschlusskriterien ist jeweils nur ein Ausschlussgrund angegeben. (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). A: Ausschlusskriterium; CTIS: <i>Clinical Trials Information System</i>; EU: Europäische Union; EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>		

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 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OLYMPIA 1

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Nemolizumab (CD14152) im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase. Zudem wurde die Wirksamkeit nach 24-wöchiger Behandlungsphase untersucht. Sekundäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Immunogenität von Nemolizumab im Vergleich mit Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign; Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nemolizumab (Q4W) vs. Placebo; Studienphasen: • Screening: bis zu 4 Wochen • Behandlungsphase: Baseline (Tag 1) – Woche 24 • Follow-up: 8 Wochen (alternativ Teilnahme an der LTE-Studie) Die Gesamtdauer der Studie betrug somit bis zu 36 Wochen. BL=baseline; W=week *: Applicable for subjects who did not participate in the long-term extension study only. **: Loading dose (2 injections) administered at baseline visit for subjects weighing <90 kg. ***: 2 injections administered at all applicable visits for subjects weighing ≥90 kg at the baseline visit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 21.10.2020 (Studienbeginn). Es gibt 5 Versionen des Studienprotokolls: • Version 1 vom 21.02.2020 (Original) • Version 2 vom 04.05.2020 • Version 3 vom 25.06.2020 • Version 4 vom 22.12.2020 • Version 5 vom 19.11.2021 Das erste Amendment vom 04.05.2020 (Protokoll-Version 2) sowie das zweite Amendment vom 25.06.2020 (Protokoll-Version 3) erfolgten vor Studienbeginn. Folgende relevanten Protokolländerungen wurden nach Studienbeginn vorgenommen: • Amendment 3 vom 22.12.2020 (Protokoll-Version 4): ○ Erhöhung der Anzahl der Studienzentren von 60 auf 70 ○ Klarstellung der Einschlusskriterien Nr. 4 und 5 ○ Update und/oder Klarstellung von Ausschlusskriterien: ▪ Nr. 5 (PEF-Test) ▪ Nr. 8 (HCV-Test) ▪ Nr. 12 (nicht erlaubte Vorthapien) ▪ Nr. 17 (Tuberkulose-Infektion) ▪ Nr. 23 (Teilnahme an anderen Studien) ○ Klarstellung, dass orales Psoralen als Rescue-Therapie das Absetzen der Studienmedikation erfordert ○ Rationale für Placebo als Komparator ergänzt ○ Update der nicht erlaubten Therapien und der erlaubten Impfstoffe ○ Klarstellung zum Umgang mit COVID-19-Patienten ○ Klarstellung zu erlaubten Rescue-Therapien • Amendment 4 vom 19.11.2021 (Protokoll-Version 5): ○ Updates zu nicht erlaubten Vor- und Begleittherapien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten wurden eingeschlossen, wenn alle genannten Kriterien erfüllt waren: 1. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren bei der Screening-Visite 2. Klinische Diagnose einer Prurigo nodularis seit mindestens 6 Monaten mit a. Pruriginösen Läsionen im Bereich der oberen Extremitäten, des Rumpfes und/oder der unteren Extremitäten b. Mindestens 20 Knoten am Körper mit bilateraler Verteilung c. IGA ≥ 3 zur Screening- und zur Baseline-Visite (basierend auf einer IGA-Skala von 0 bis 4, wobei 3 einer mittelschweren und 4 einer schweren Ausprägung entspricht) 3. Schwerer Pruritus:

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zur Screening-Visite (Visite 1): PP-NRS $\geq 7,0$ in Bezug auf den 24-Stunden-Zeitraum vor der Screening-Visite • Zur Baseline-Visite (Visite 2): PP-NRS $\geq 7,0$ in Bezug auf die mittlere tägliche Intensität über die vorangegangene Woche (Mindestens 4 Tageswerte müssen verfügbar sein. Runden ist nicht gestattet.) 4. Gebärfähige Frauen müssen eine adäquate und zugelassene Verhütungsmethode während der Studie und für 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation anwenden. Adäquate und zugelassene Verhütungsmethoden waren: • Strikte Abstinenz, sofern dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil entspricht • Orale hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagenen • Kombination von Kondom mit Kappe, Diaphragma oder Schwamm mit Spermizid (Doppelbarrieremethoden, d. h. gleichzeitige Anwendung einer physischen Barriere durch jeden Partner) • Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) orale, intravaginale oder transdermale hormonelle Empfängnisverhütung • Injizierbare oder implantierte hormonelle Verhütungsmittel • Intrauterinpressare oder intrauterine Hormonfreisetzungssysteme • Bilaterale Tubenligatur oder Tubeneinlage mindestens 3 Monate vor der Studie • Beidseitige Vasektomie des männlichen Partners mindestens 3 Monate vor der Studie 5. Nicht gebärfähige Frauen müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen: • 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 6. Der Patient ist gewillt und in der Lage, die zeitlichen und Prozess-Anforderungen des Studienprotokolls, inklusive täglichen Aufzeichnungen des Patienten mittels tragbarem elektronischem Gerät, zu erfüllen. 7. Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung vor jedweder ärztlichen Maßnahme Ausschlusskriterien: Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eines oder mehrere der genannten Kriterien zutrafen: 1. Körpergewicht < 30 kg 2. Chronischer Pruritus aufgrund anderer aktiver Erkrankungen als Prurigo nodularis, wie Krätze, Lichen simplex chronicus, Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Akne, Follikulitis, Lichen

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		planus, Skin Picking, Sporotrichose, bullöse Autoimmunerkrankung, Nierenerkrankung im Endstadium, cholestatische Lebererkrankung (z. B. primäre biliäre Zirrhose), Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen, die nicht nach dem medizinischen Standard angemessen behandelt werden 3. Unilaterale pruriginöse Läsionen 4. Vorhergehende oder bestehende Hauterkrankung, die das Studienergebnis beeinflussen können (z. B. Netherton-Syndrom, kutanes T-Zell-Lymphom [Mycosis fungoides oder Sezary-Syndrom], chronische aktinische Dermatitis, herpetiforme Dermatitis) 5. Ein oder mehrere zutreffende Kriterien zur Screening- oder Baseline-Visite: 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. Asthmakontrolltest ≤ 19 (nur für Patienten mit Asthma in der medizinischen Vorgeschichte) d. PEF (<i>Peak Expiratory Flow</i>) < 80 % des vorhergesagten Wertes 6. Bestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung und/oder chronische Bronchitis 7. 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. 8. 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 ist möglich, wenn der HBsAb (<i>Hepatitis B surface Antibody</i>) positiv ist (wird als Immunität nach einer natürlichen Infektion angesehen); Patienten mit negativem Bestätigungstest für HCV können eingeschlossen werden. 9. Notwendigkeit einer Rescue-Therapie für Prurigo nodularis während der Screening-Phase oder erwartete Rescue-Therapie innerhalb von 4 Wochen nach der Baseline-Visite 10. Aktive atopische Dermatitis in den letzten 3 Monaten; Hinweis: Patienten mit atopischer Diathese (medizinische Vorgeschichte und/oder Laborbefunde) können eingeschlossen werden

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Neuropathischer und psychogener Pruritus, wie Notalgia paraesthetica, brachioradialer Pruritus, Small-Fiber-Neuropathie, Skin Picking, wahnhafte Parasitose 12. In den Studienunterlagen spezifizierte Behandlungen im angegebenen Zeitraum vor Baseline-Visite (z. B. TCS und TCI innerhalb von 2 Wochen) 13. Vorangegangene Behandlung mit Nemolizumab 14. Schwangere (positiver Serum-Schwangerschaftstest bei Screening-Visite oder positiver Urin-Schwangerschaftstest zur Baseline-Visite), stillende Frauen oder Frauen mit Kinderwunsch im Studienzeitraum 15. Lymphoproliferative Erkrankungen oder Malignitäten jedweden Organsystems innerhalb der letzten 5 Jahre, außer: • 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 16. 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 17. Bekannte aktive oder latente Tuberkulose-Infektion oder Vorgeschichte einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven oder latenten Tuberkulose; 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 18. Bekannte oder vermutete Immunsuppression oder unüblich häufige, wiederkehrende, schwere oder langanhaltende Infektionen, entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes 19. Jeglicher medizinische oder psychologische Zustand oder klinisch relevante Labor-Anomalie, wie z. B. erhöhte ALT oder AST ($> 3 \times$ ULN) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times$ 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) 20. Alkoholabhängigkeit oder Substanzabhängigkeit innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite 21. Geplanter oder erwarteter größerer operativer Eingriff während der Studie 22. Fehlende Bereitschaft, auf nicht gestattete Therapien während der Studie zu verzichten 23. 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

Item a	Charakteristikum	Studieninformation		
		untersuchten Arzneimittels (je nachdem was länger war) oder Ausschlussphase aus einer vorherigen Studie Weitere Ausschlusskriterien galten spezifisch Patienten, die einer optionalen Biopsie-Entnahme zustimmten.		
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Randomisierung in 77 Studienzentren in 10 Ländern: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Schweden, Ungarn, 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	
		Dosierung	Anfangsdosis von 60 mg zu Baseline, danach 30 mg für Patienten < 90 kg bzw. 60 mg für Patienten ≥ 90 kg zu Baseline	nicht zutreffend
		Dosisregime	2 Injektionen zu Baseline, dann 1 oder 2 Injektion Q4W (abhängig vom Körpergewicht zu Baseline)	
		Dauer der Behandlung	24 Wochen (letzte Injektion in Woche 20)	
		Art der Verabreichung	• 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	• 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	

Item a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Hintergrund- therapie	• Patienten konnten ihre üblichen Emollienzen täglich anwenden, sofern diese keine Inhaltsstoffe mit juckreizlindernder Wirkung enthielten • Sedativa und Antidepressiva waren erlaubt, wenn diese für mindestens 3 Monate vor dem Screening in einer stabilen Dosis eingenommen wurden
		Rescue- Therapie	Eine Rescue-Therapie konnte während der Studie verschrieben werden, wenn dies nach Meinung des Prüfarztes (z. B. zur Behandlung inakzeptabler Anzeichen/Symptome der Prurigo nodularis) notwendig war. Die Rescue-Therapien sind Therapie-Optionen, die die atopische Dermatitis direkt behandeln (zugelassen oder Standardtherapie) und schließen topische und systemische Therapien ein. • Folgende Therapien waren möglich: ○ TCS ○ TCI ○ orale Antihistaminika ○ systemische und intraläsionale Kortikosteroide ○ Biologika (inkl. Biosimilars) ○ systemische nichtsteroidale Immunsuppressoren/Immunmodulatoren ○ Phototherapie ○ Gabapentinoide • Die Rescue-Therapie sollte möglichst nicht während der ersten 4 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, oralen Antihistaminika oder Phototherapie als Rescue-Therapie sollte die Studienbehandlung fortgesetzt werden, sofern kein Sicherheitsrisiko bestand. • Beim Einsatz von systemischen oder intraläsionalen Rescue-Therapien oder Phototherapie mit oralem Psoralen (PUVA) musste die Studienmedikation dauerhaft beendet werden.
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	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.	

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Auswertungen, die durch den Prüfarzt oder einen berechtigten Vertreter erhoben wurden, sollten wenn möglich immer durch die gleiche Person erfolgen. Für alle Endpunkte gelten folgende Zeitentsprechungen: • Baseline = Tag 1: Visite 2 • Woche 4: Visite 3 • Woche 8: Visite 4 • Woche 12: Visite 5 • Woche 16: Visite 6 • Woche 20: Visite 7 • Woche 24: Visite 8 • Follow-up: Woche 32 (12 Wochen nach der letzten Injektion) Co-primäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • 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 Wichtigste sekundäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline zu Woche 4 • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline zu Woche 4 • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 zu Woche 4 Weitere sekundäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit IGA-Behandlungserfolg zu jeder Visite bis Woche 24 • Anteil pruriginöser Läsionen mit Exkoration (PAS-Item 5a) zu jeder Visite bis Woche 24 • Anteil abgeheilter Läsionen (PAS-Item 5b) zu jeder Visite bis Woche 24 • Änderung von Baseline in der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich (PAS-Item 4) zu jeder Visite bis Woche 24 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline bis Woche 24 • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 2 bis Woche 24 • Anteil an Patienten mit einem PP-NRS-Wert < 3 bis Woche 24 • Absolute Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24 • Prozentuale Änderung der PP-NRS von Baseline bis Woche 24 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der AP-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline bis Woche 24

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil an Patienten mit IGA-Behandlungserfolg <u>und</u> Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, 20 und 24 • Anteil an Patienten mit einem AP-NRS-Wert < 2 bis Woche 24 • Absolute Änderung der AP-NRS von Baseline bis Woche 24 • Prozentuale Änderung der AP-NRS von Baseline bis Woche 24 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 gegenüber Baseline bis Woche 24 • Absolute Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24 • Prozentuale Änderung der SD-NRS von Baseline bis Woche 24 • 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) bis Woche 24 • Änderung von Baseline hinsichtlich der mit Prurigo nodularis assoziierten Schmerz-Frequenz bis Woche 24 • Änderung von Baseline hinsichtlich der mit Prurigo nodularis assoziierten Schmerz-Intensität bis Woche 24 • Anteil an Patienten, die eine geringe Krankheitsaktivität (abgeheilt, fast abgeheilt oder mild entsprechend PGAD) berichten, zu Woche 24 • Anteil an Patienten, die mit der Studienbehandlung zufrieden sind (gut, sehr gut oder exzellent nach PGAT) zu Woche 24 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des DLQI ≥ 4 gegenüber Baseline zu Woche 24 • Änderung von Baseline im DLQI-Gesamtwert bis Woche 24 • Änderung von Baseline bis Woche 24 im HADS je Subskala (d. h. Depression und Angst) • Änderung von Baseline bis Woche 24 im EQ-5D-5L Sicherheitsendpunkte • Inzidenz und Schwere von UE, inkl. UESI, TEAE und SUE Weitere Endpunkte • Pharmakokinetik: Nemolizumab-Serumkonzentrationen • Immunogenität: ADA-Konzentrationen Erhebungszeitpunkte • Kontinuierliche (tägliche) Erhebung von Screening bis Woche 24: ○ PP-NRS und AP-NRS ○ SD-NRS ○ Sleep Diary • Erhebung zu allen geplanten Visiten bis Woche 24: ○ Schmerz ○ IGA ○ PAS • Erhebungen zu Baseline sowie Woche 4, 16 und 24: ○ DLQI • Erhebung zu Baseline sowie Woche 16 und 24 ○ HADS

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ EQ-5D ○ PGIS-P, PGIS-SD ○ PGIC-P, PGIC-SD (nicht zu Baseline) ○ PGAD ○ PGAT (nicht zu Baseline) • Erhebung zu allen geplanten Visiten inkl. Follow-up: ○ Erhebungen zur Sicherheit Sonstige Maßnahmen • Vor Durchführung jeglicher studienbezogenen Maßnahmen war das schriftliche Einverständnis notwendig. Zu jeder Visite wurden die Untersuchungen/Prozeduren in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: 1. Patienten-berichtete Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen 2. Untersuchungen durch den Prüfarzt (inkl. Wirksamkeit und Sicherheit) 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</i>-Visite und ein Follow-up 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation wahrzunehmen. • Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden für die Teilnahme in der LTE-Studie in Betracht gezogen, sollten aber weiterhin bis Woche 24 an den Untersuchungen teilnehmen. • 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.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 21.10.2020 (Studienbeginn). Es gibt 5 Versionen des Studienprotokolls: • Version 1 vom 21.02.2020 (Original) • Version 2 vom 04.05.2020 • Version 3 vom 25.06.2020 • Version 4 vom 22.12.2020 • Version 5 vom 19.11.2021 Das erste Amendment vom 04.05.2020 (Protokoll-Version 2) sowie das zweite Amendment vom 25.06.2020 (Protokoll-Version 3) erfolgten vor Studienbeginn. Folgende relevanten Protokolländerungen hinsichtlich der Zielkriterien wurden nach Studienbeginn vorgenommen: • Amendment 4 vom 19.11.2021 (Protokoll-Version 5):

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Ergänzung eines sekundären Endpunktes: Patienten mit PP-NRS-Verbesserung um ≥ 4 Punkte und IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, 20 und 24
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine 90%ige Power bei einem Signifikanzlevel von 5 % für beide co-primären Endpunkte zu erreichen, sollten 270 Patienten (180 Nemolizumab, 90 Placebo) randomisiert werden, um die folgenden Unterschiede unter der Annahme einer 15%igen Dropout-Rate nachzuweisen: • PP-NRS (≥ 4 Punkte Verringerung): basierend auf Phase-IIa-Daten wurde von 50 % Respondern im Nemolizumab-Arm und 20 % Respondern im Kontrollarm ausgegangen • IGA 0/1: eine Ansprechrate von 30 % im Nemolizumab-Arm und 10 % im Kontrollarm zu Woche 16 wurde angenommen
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. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 2:1 (Nemolizumab : Placebo). Eine Stratifizierung erfolgte nach Studienzentrum und Körpergewicht zu Baseline (< 90 kg vs. ≥ 90 kg).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte 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.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Die Zuteilung der Patienten zur Randomisierungsliste erfolgte mittels IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Verblindung erfolgte durch die Zuteilung der Behandlung mittels IRT. Erläuterungen: • 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 hinsichtlich der Rekonstitution mit dem Studienpersonal oder dem Patienten bzw. Sorgeberechtigten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysierte Populationen: ITT-Population: alle randomisierten Patienten → Auswertung aller primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach der Behandlung und Stratifizierung entsprechend der Randomisierung Safety-Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben → Auswertung aller

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte nach der Behandlung, die die Patienten tatsächlich erhalten haben Per-Protocol-(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 Des Weiteren wurde eine PK-Population ausgewertet (Patienten der <i>Safety</i>-Population, die mindestens ein PK-Auswertung nach Baseline hatten). Estimand: Folgende <i>Intercurrent Events</i> und Strategien waren festgelegt: • Behandlungsabbruch: <i>Treatment Policy</i>, d. h. Verwendung der beobachteten Werte nach Abbruch der Behandlung • Rescue-Therapie: ○ <i>Composite Strategy</i>, d. h. ab dem Beginn der Rescue-Therapie Wertung als Therapieversagen ▪ für binäre Endpunkte: Annahme des schlechtesten möglichen Wertes (d. h. Wertung der Patienten zu oder nach der Rescue-Therapie als Non-Responder) ▪ für kontinuierliche Endpunkte mit ANCOVA: Annahme des schlechtesten möglichen Wertes anstelle des tatsächlichen Wertes ○ <i>Hypothetical Strategy</i> (für MMRM), d. h. Wertung ab dem Beginn der Rescue-Therapie als fehlende Daten Statistische Analysen der Endpunkte: Generelle Überlegungen • 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. • Als Baseline-Wert 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. • 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.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kleine Studienzentren (definiert als Zentren mit < 12 randomisierten Patienten) wurden gepoolt. Dafür wurden die Zentren nach Land und Anzahl der randomisierten Patienten sortiert und jeweils das größte der kleinen Zentren in einem Land mit dem kleinsten Zentrum gepoolt. Dies wurde solange fortgeführt, bis jeweils mindestens 12 Patienten erreicht waren. Umgang mit fehlenden Werten • Umgang mit Daten nach Rescue-Therapie: ○ 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 • binäre Endpunkte: alle fehlenden Werte werden als Non-Responder gewertet; Sensitivitätsanalyse siehe Item 12b Statistische Auswertung: 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. Primäre und wichtigste sekundäre Endpunkte Die beiden co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH), adjustiert für die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg vs. ≥ 90 kg]) analysiert, um den Anteil der Patienten mit Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen (zweiseitiges Signifikanzlevel 2,5 %). Alle Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 16 werden als Non-Responder behandelt. Ergebnisse nach Rescue-Therapie werden als Non-Responder behandelt. Multiplizitätsanpassung Zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers zum Signifikanzlevel von 5 % wurde ein serieller Gatekeeping-Ansatz gewählt. Die co-primären Endpunkte wurden zum Signifikanzlevel von 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

Item a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		wichtigsten sekundären Endpunkte wurden sequentiell durchgeführt und gestoppt, wenn keine Signifikanz mehr gefunden wurde. Sekundäre Endpunkte: Binäre sekundäre Endpunkte wurden mit der gleichen Methodik wie die primären Endpunkte analysiert. Kontinuierliche sekundäre Endpunkte wurden mittels ANCOVA oder MMRM ausgewertet. Bei der ANCOVA wurden fehlende Werte mit MI unter MAR-Annahme ersetzt. Dafür wurde der Effektschätzer aus 50 komplettierten Datensätzen berechnet. In die ANCOVA gingen jeweils der Behandlungsarm und die Stratifizierungsfaktoren (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) als Faktoren und der Baseline-Wert als Kovariate ein. Bei der Auswertung mittels MMRM wurden der Behandlungsarm, die Stratifizierungsvariablen (Studienzentrum und Körpergewicht [< 90 kg bzw. ≥ 90 kg]) 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, um die <i>within-patient</i> Fehler in der Analyse zu modellieren. Übersicht der Auswertemethoden für kontinuierliche Endpunkte: <table><tr><th>Endpunkte</th><th>Analysemethode</th></tr><tr><td>PAS-Item 4</td><td>ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td></tr><tr><td>PP-NRS</td><td>ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td></tr><tr><td>AP-NRS</td><td>ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td></tr><tr><td>SD-NRS</td><td>ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td></tr><tr><td>Schmerz-Frequenz/-Intensität</td><td>MMRM</td></tr><tr><td>DLQI</td><td>ANCOVA mit MI-MAR, MMRM</td></tr><tr><td>HADS je Subskala</td><td>ANCOVA (OC)</td></tr><tr><td>EQ-5D</td><td>ANCOVA (OC)</td></tr><tr><td>Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis, Anzahl der WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis)</td><td>Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten</td></tr></table>	Endpunkte	Analysemethode	PAS-Item 4	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	PP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	AP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	SD-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	Schmerz-Frequenz/-Intensität	MMRM	DLQI	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM	HADS je Subskala	ANCOVA (OC)	EQ-5D	ANCOVA (OC)	Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis, Anzahl der WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten
Endpunkte	Analysemethode																					
PAS-Item 4	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																					
PP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																					
AP-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																					
SD-NRS	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																					
Schmerz-Frequenz/-Intensität	MMRM																					
DLQI	ANCOVA mit MI-MAR, MMRM																					
HADS je Subskala	ANCOVA (OC)																					
EQ-5D	ANCOVA (OC)																					
Schlaferhebungen aus dem Schlaf-Tagebuch (Einschlaf-Latenzzeit, WASO, Gesamtwachzeit, Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis, Anzahl der WASO in Verbindung mit Prurigo nodularis)	Deskriptive Zusammenfassung mit OC-Daten																					
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	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 durchgeführt: • gleiche Analysen für die <i>Per-Protocol</i>-Population • unadjustierte CMH-Tests																				

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 unter der Annahme, dass fehlende Werte als <i>missing-at-random</i> (MAR) vorliegen • <i>Pattern-Mixture</i>-Modell mit MI-Methode für fehlende Werte unter der Annahme, dass fehlende Werte als <i>missing-not-at-random</i> (MNAR) 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) • Ausschluss von COVID-19-betroffenen Visiten bei betroffenen Patienten • Tatsächliche Stratifizierung statt Stratum zu Randomisierung, im Falle von fehlerhafter Stratifizierung • Berücksichtigung von PP-NRS-Wochenwerten, wenn mindestens 2 anstelle von 4 Werten vorliegen • Berücksichtigung von PP-NRS-Wochenwerten, wenn mindestens 3 anstelle von 4 Werten vorliegen Außer für die OC-Analyse und MMRM-Analysen wurden Werte zu oder nach einer Rescue-Therapie als Therapieversagen gewertet. Subgruppen: Folgende Subgruppenanalysen wurden für die ITT-Population für die co-primären und die wichtigsten sekundäre Endpunkte durchgeführt: • Geschlecht (Männer / Frauen) • Altersgruppe (18 – 65 / > 65 Jahre) • Region (Europa / Nordamerika) • Abstammung (weiß / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / weitere) • Baseline-IGA (3 / 4) • Körpergewicht bei Randomisierung (< 90 kg / $\geq$ 90 kg)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	a) Total: 286; Nemolizumab: 190; Placebo: 96 b) Total: 282; Nemolizumab: 187; Placebo: 95 c) Total: 286; Nemolizumab: 190; Placebo: 96
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 482 Patienten gescreent. Davon wurden 286 Patienten randomisiert. 4 der randomisierten Patienten (3 im Interventionsarm und einer im Kontrollarm) erhielten keine Studienmedikation. Die Anzahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, und die Gründe für diese Therapieabbrüche sind im Flow-Chart in Abbildung 4-10 angegeben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 21.10.2020 (erster Patient randomisiert) Studienende: 21.02.2023 (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.		

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

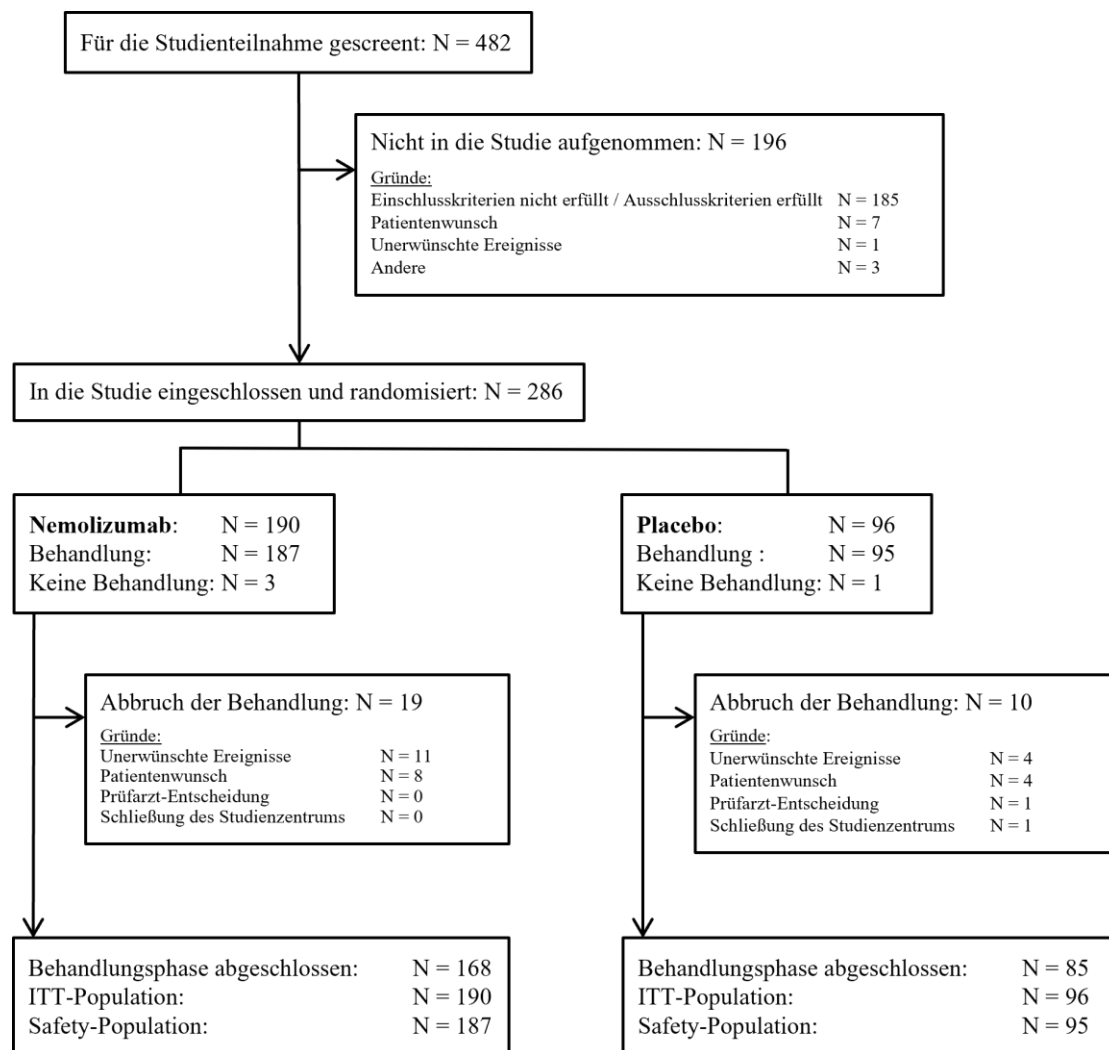


Abbildung 4-10 (Anhang): Flow-Chart für OLYMPIA 1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OLYMPIA 1

Studie: OLYMPIA 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Galderma Research & Development (2023): Clinical Study Report – RD.06.SRE. 202685	CSR OLYMPIA 1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Patienten. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler 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. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OLYMPIA 1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. 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 Verzerrungspotential auf Studienebene 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 ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt Pruritus 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 Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt Schlafstörungen 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 Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt Schmerz 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 Verzerrungspotential für den Endpunkt Schmerz ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: _PAS_____**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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt PAS 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 Verzerrungspotential für den Endpunkt PAS 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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt IGA 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 Verzerrungspotential für den Endpunkt IGA 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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt HADS wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 24 in den beiden Studienarmen bei 88,4 % bzw. 88,5 %. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt HADS ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: DLQI**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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt DLQI wurde verblindet erhoben und auf Basis der ITT-Population unter Ersetzung fehlender Werte adäquat ausgewertet. Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 24 in den beiden Studienarmen bei 89,5 % bzw. 88,5 %. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt DLQI ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: _Sicherheit (UE)_**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 Verzerrungspotential der Studie OLYMPIA 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit wurden 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 Verzerrungspotential für die Endpunkte der Kategorie 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

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

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Im Folgenden sind die präspezifizierten Subgruppenauswertungen aus OLYMPIA 1 als Forest Plots dargestellt.

Verbesserung der PP-NRS ≥ 4

- Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)
- Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

PP-NRS < 2

- Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)
- Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

Verbesserung der SD-NRS ≥ 4

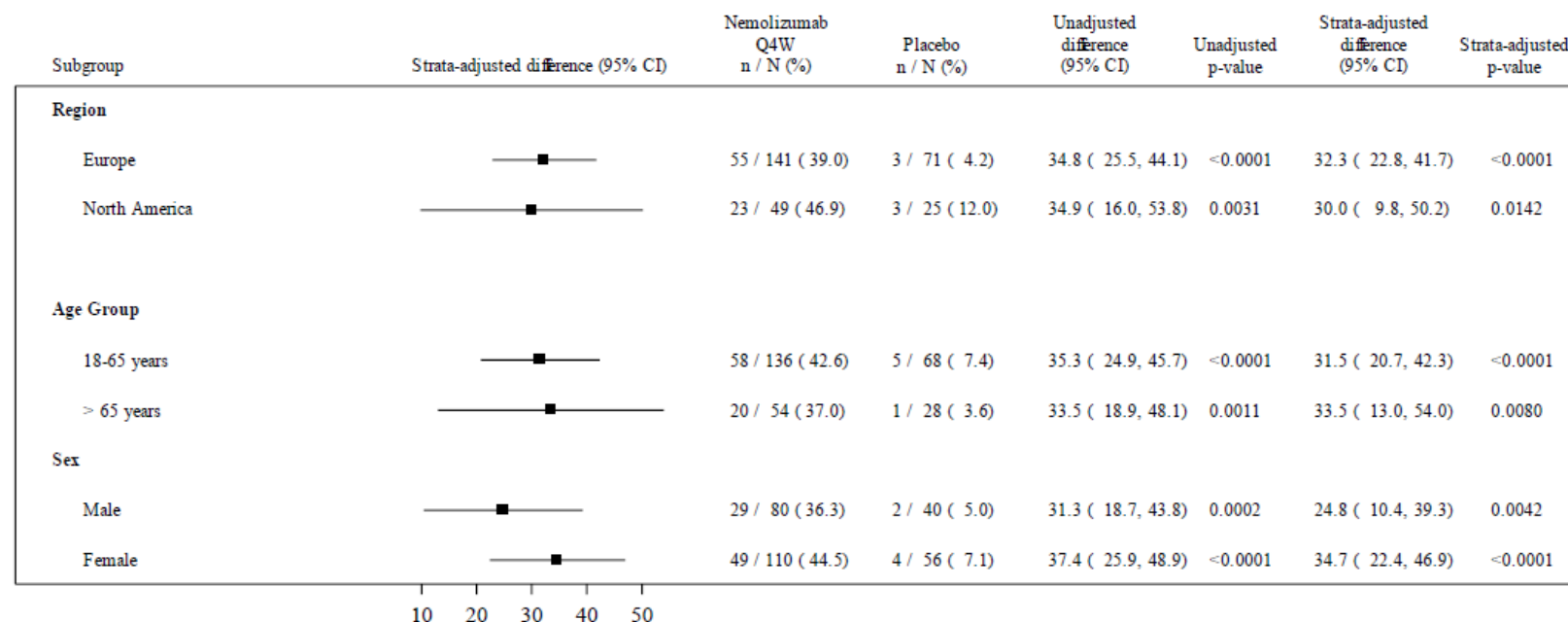
- Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)
- Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

IGA-Behandlungserfolg

- Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)
- Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement of ≥ 4 from Baseline in Weekly Average PP NRS at Week 4 with Forest Plot
 - Missing as Non-Responder
 ITT Population

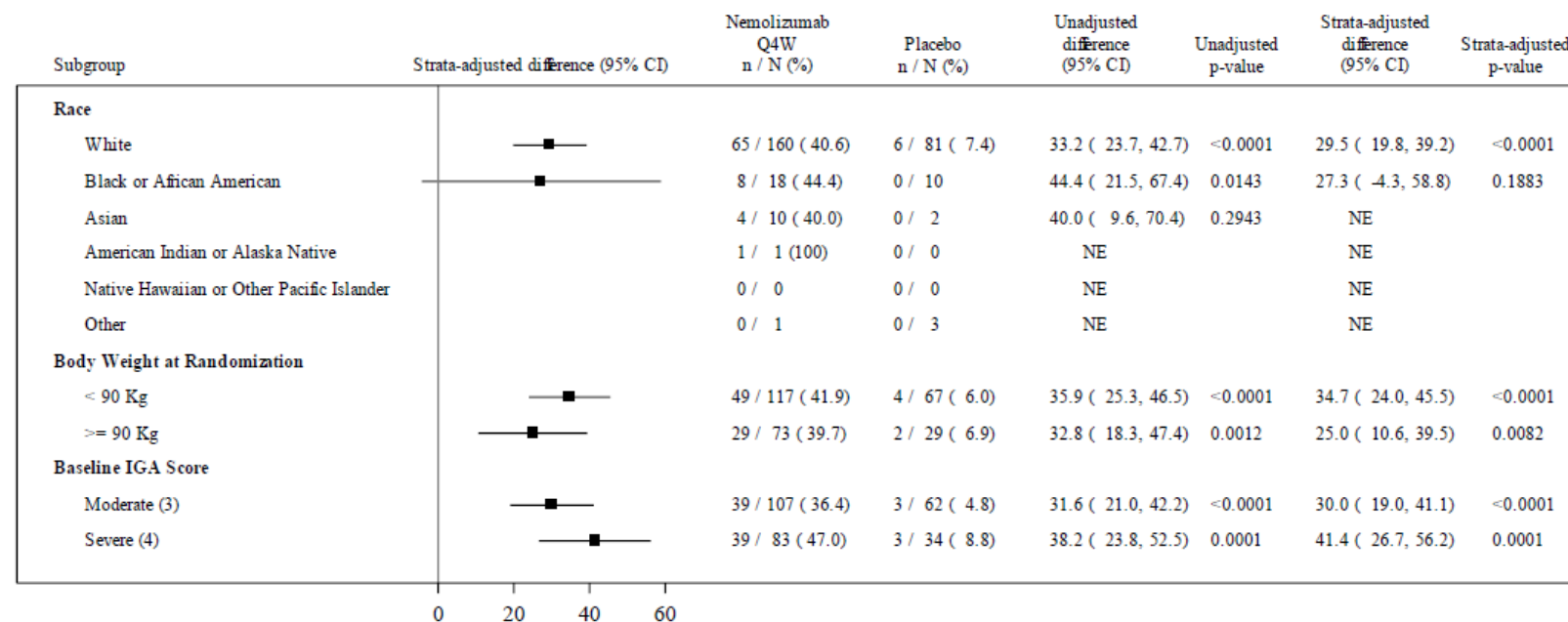


Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.
 Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).
 Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.
 If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.
 Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.
 Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) test.
 Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, $\geq$ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-11 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement of ≥ 4 from Baseline in Weekly Average PP NRS at Week 4 with Forest Plot
 - Missing as Non-Responder
 ITT Population



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

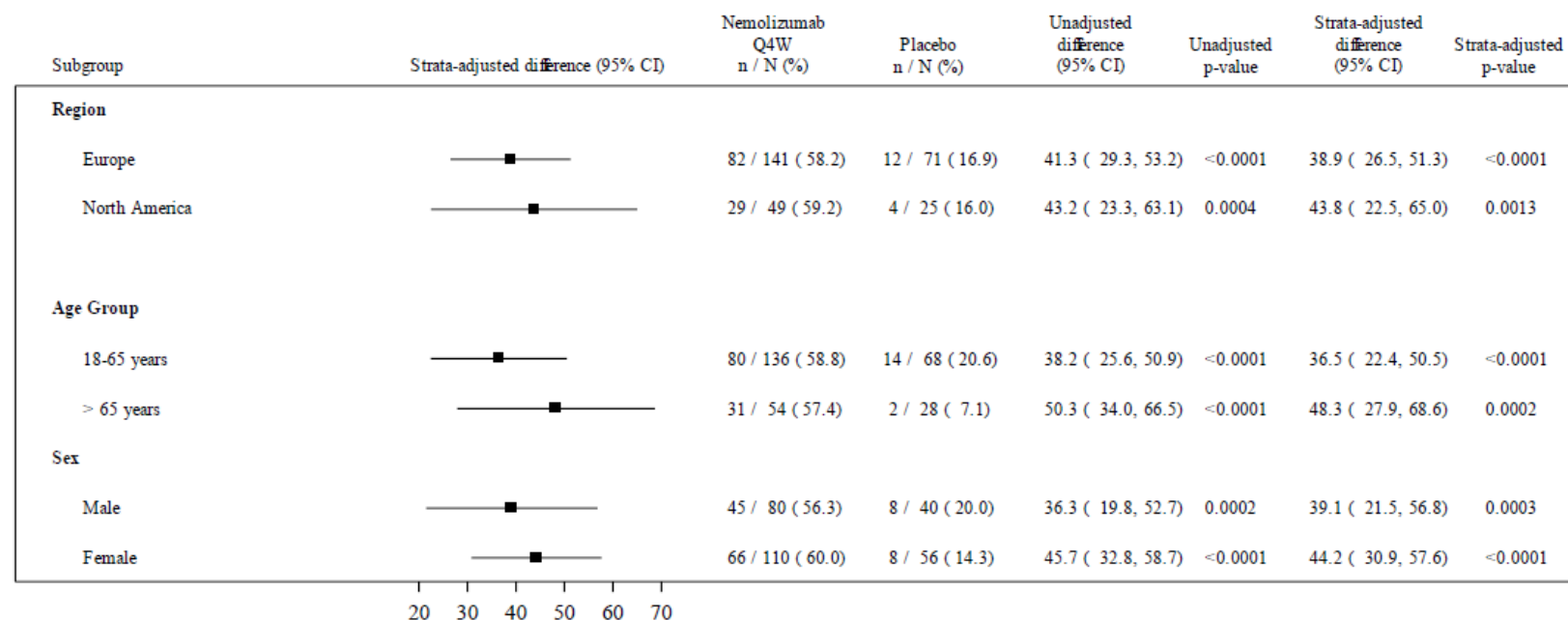
Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, ≥ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-12 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement of ≥ 4 from Baseline in Weekly Average PP NRS at Week 16 with Forest Plot
 - Missing as Non-Responder
 ITT Population

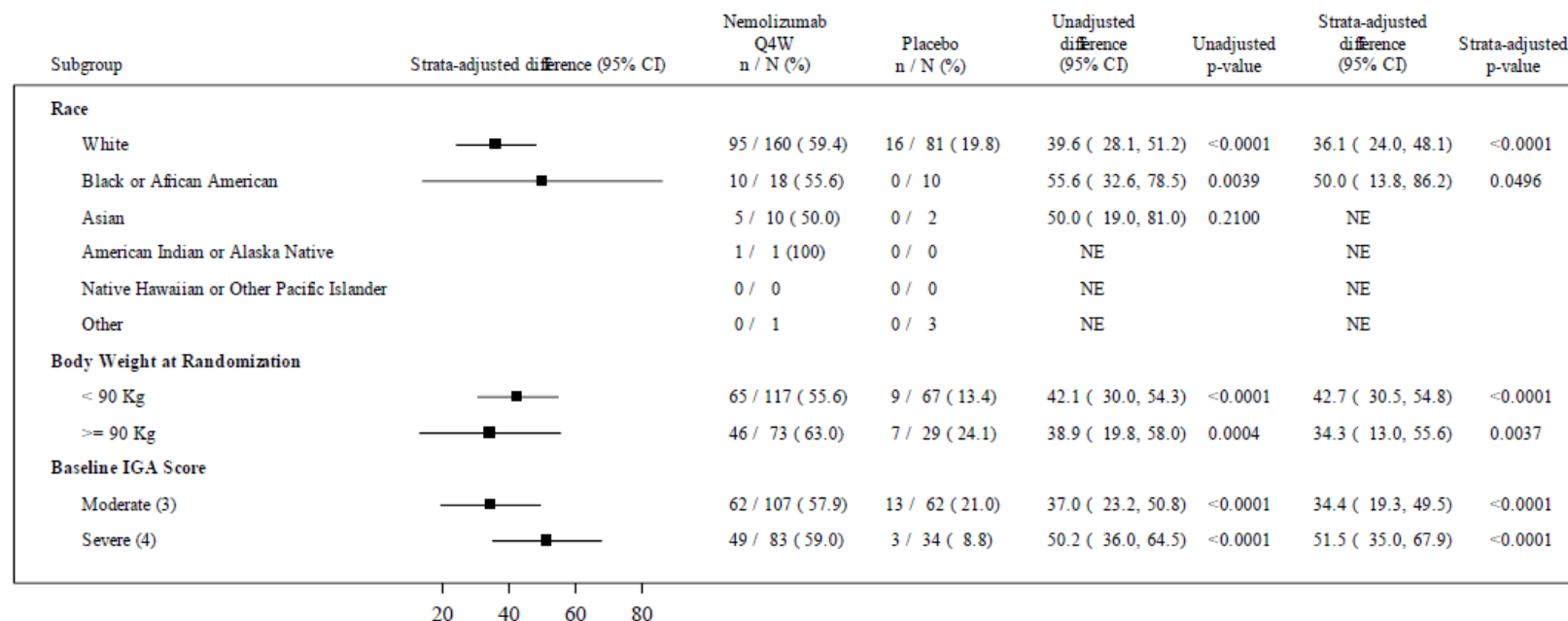


Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.
 Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).
 Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.
 If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.
 Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.
 Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, $\geq$ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-13 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement of ≥ 4 from Baseline in Weekly Average PP NRS at Week 16 with Forest Plot
 - Missing as Non-Responder
 ITT Population



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

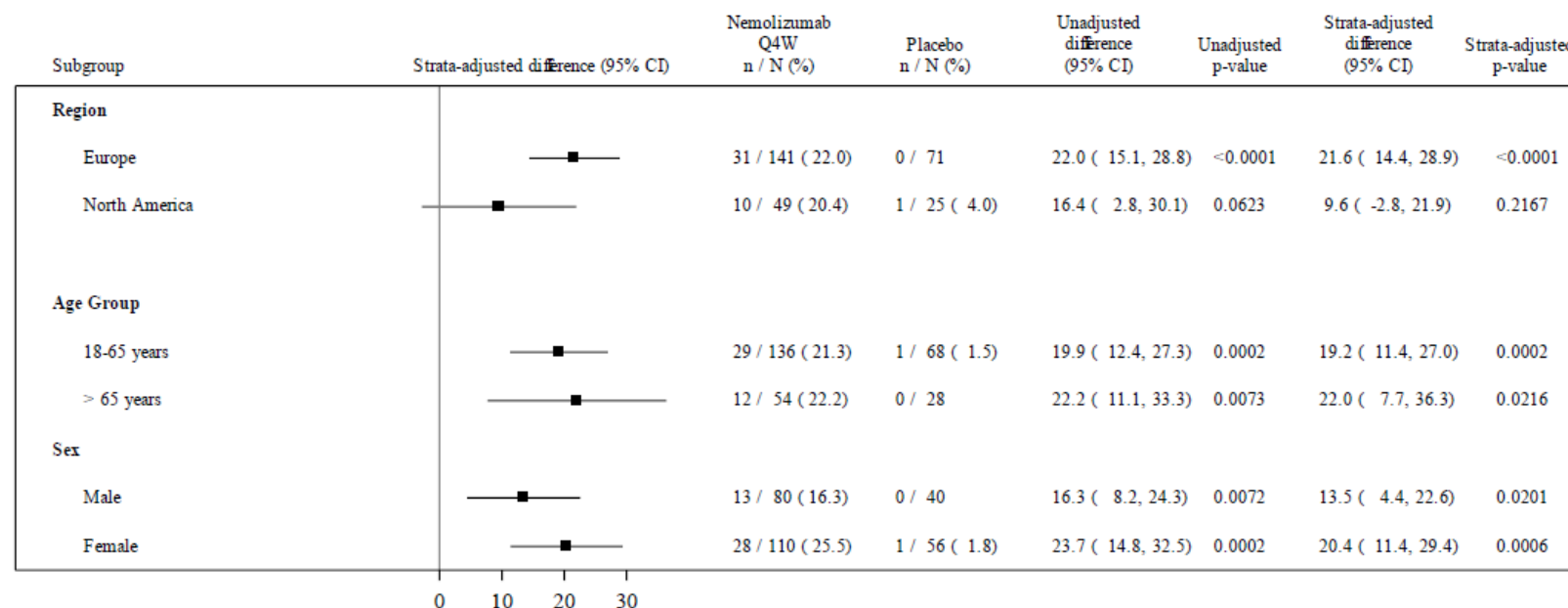
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, ≥ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-14 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der PP-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder
ITT Population

Visit: Week 4



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

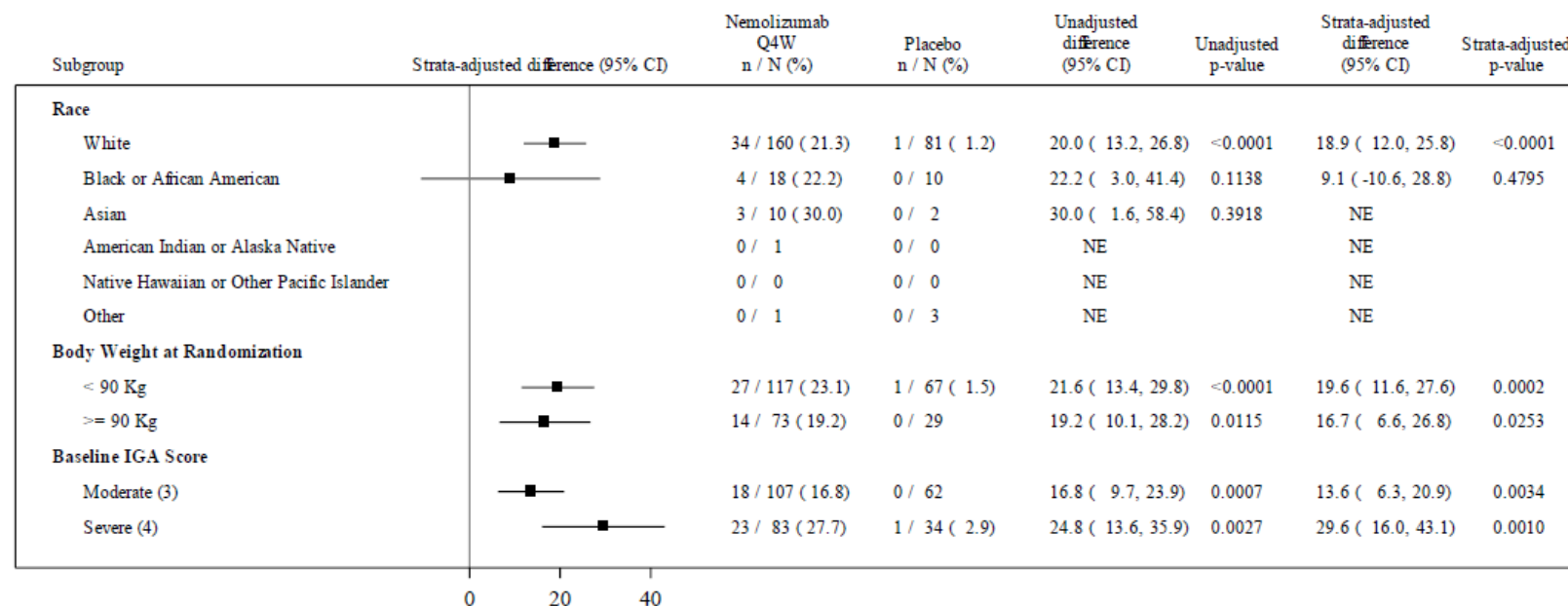
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-15 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, 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 < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot - Missing as Non-Responder
ITT Population

Visit: Week 4



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval;
PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) test.

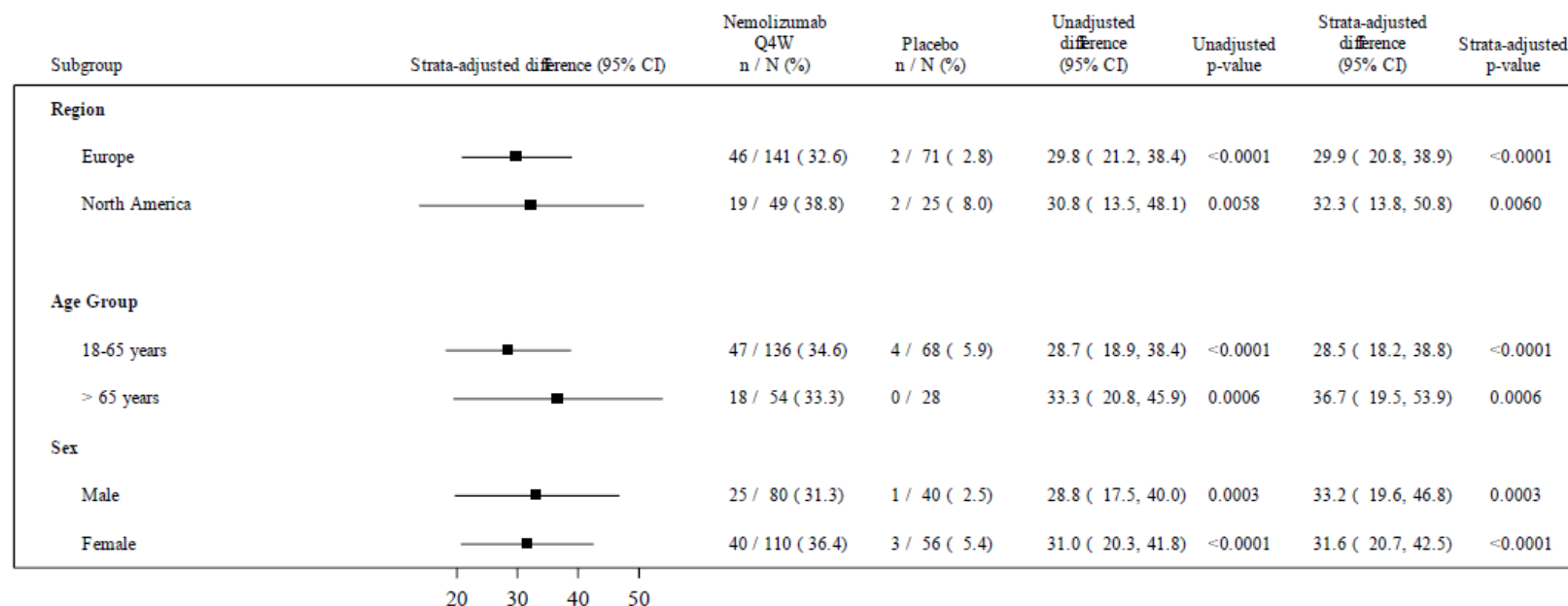
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-16 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with Weekly Average PP NRS < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder
ITT Population

Visit: Week 16



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval;
PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

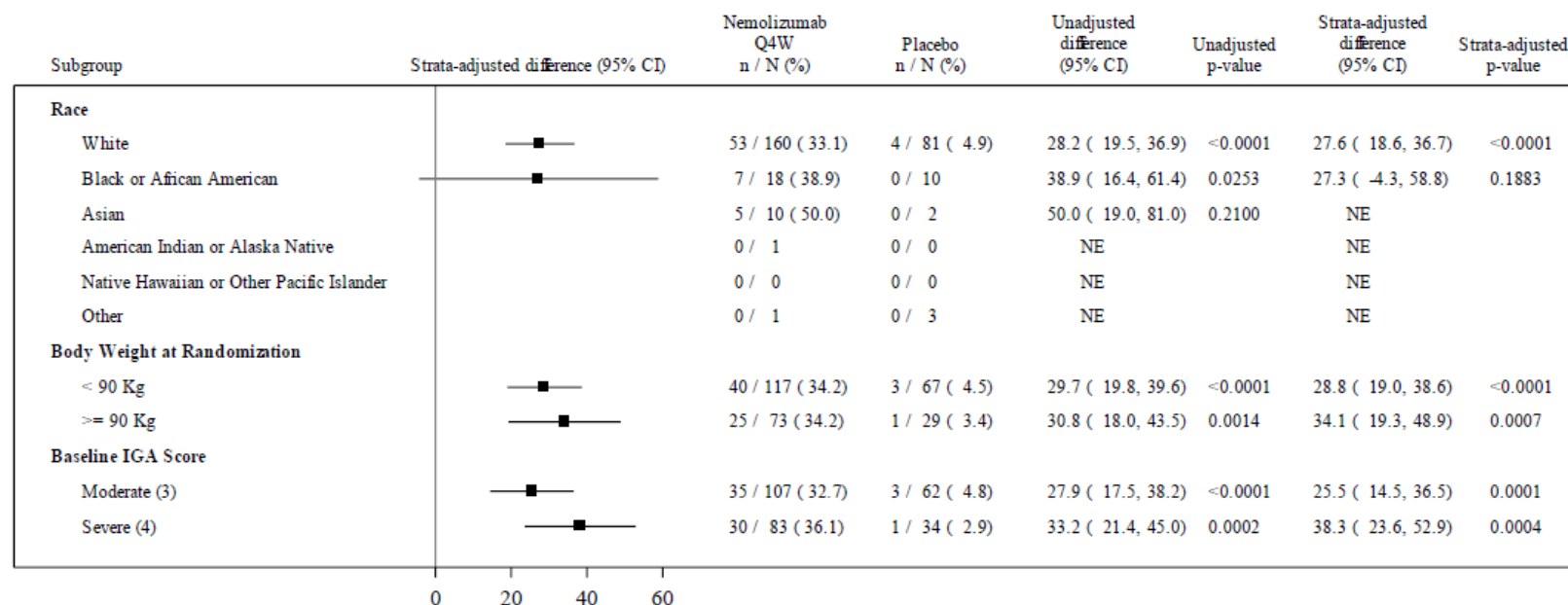
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-17 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, 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 < 2 at Weeks 4 and 16 with Forest Plot – Missing as Non-Responder
ITT Population

Visit: Week 16



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval;
PP NRS = Peak Pruritus Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (excluding) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

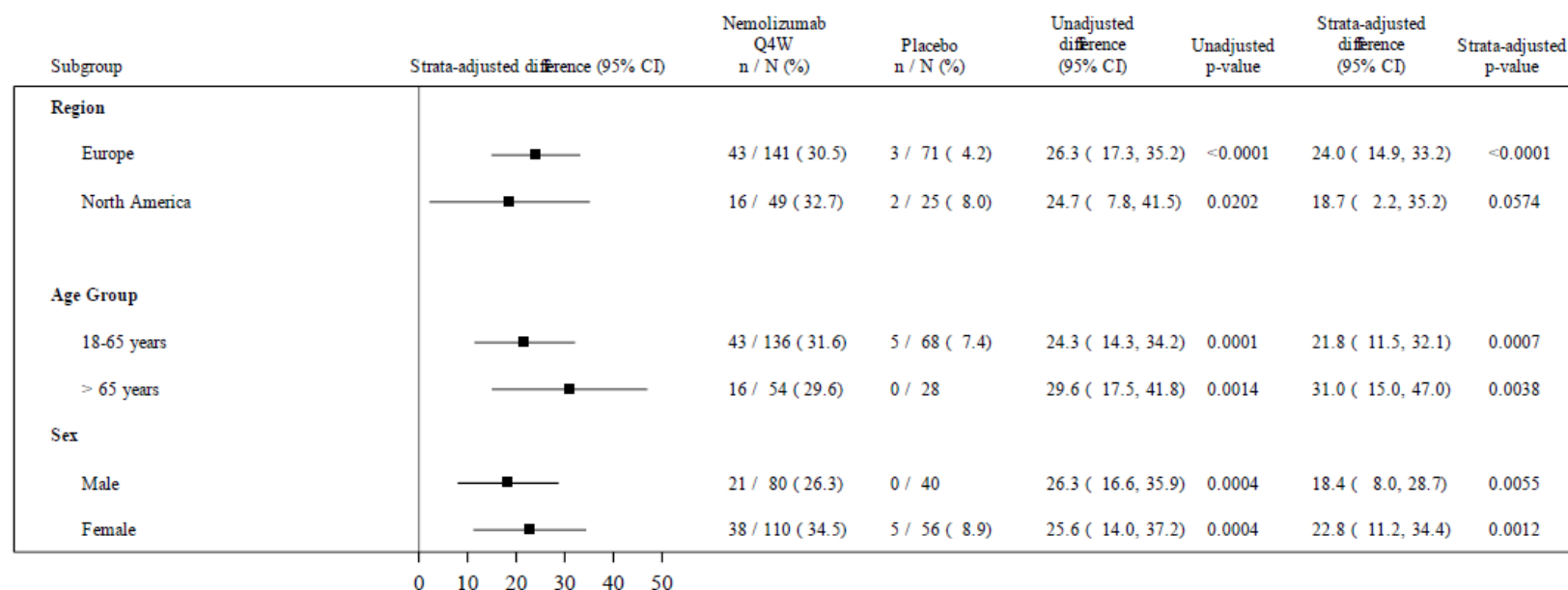
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-18 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt PP-NRS < 2 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement ≥ 4 from Baseline in Weekly Average SD NRS at Week 4 and Week 16 with
Forest Plot – Missing as Non-Responder

Visit: Week 4



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (inclusive) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

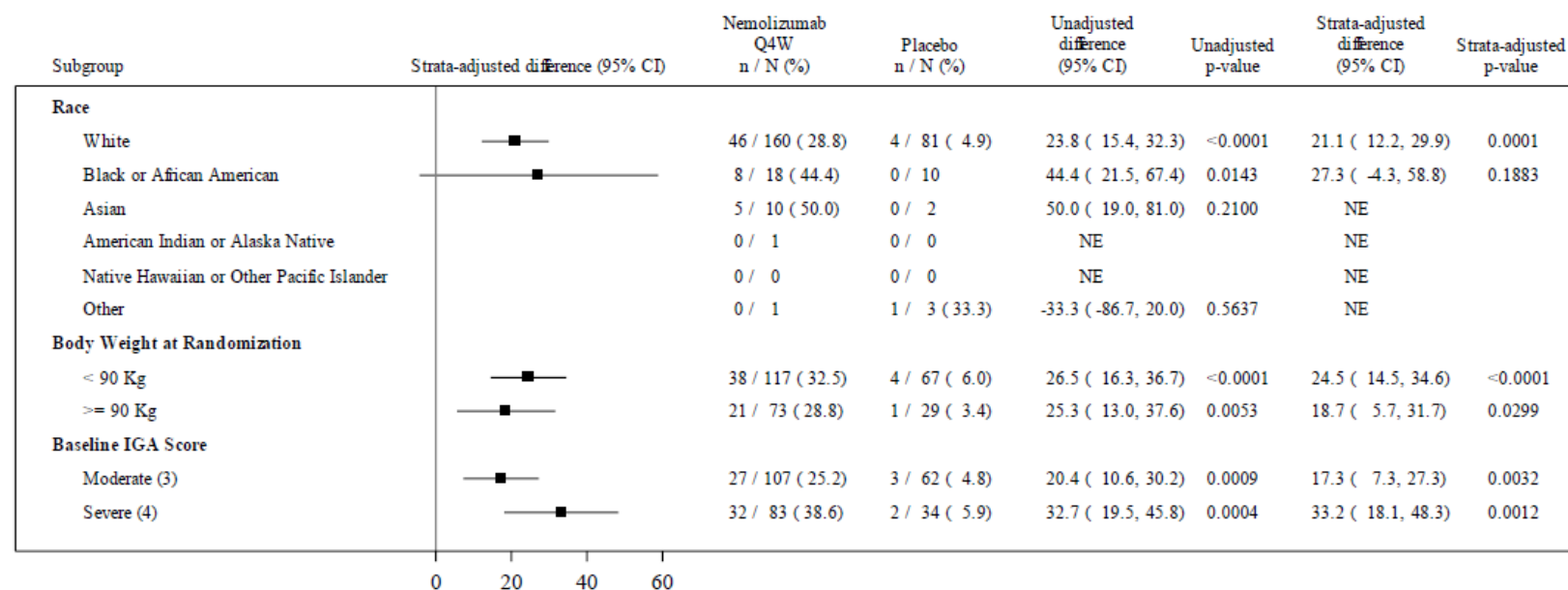
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, $\geq$ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-19 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement ≥ 4 from Baseline in Weekly Average SD NRS at Week 4 and Week 16 with
Forest Plot – Missing as Non-Responder

Visit: Week 4



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (inclusive) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

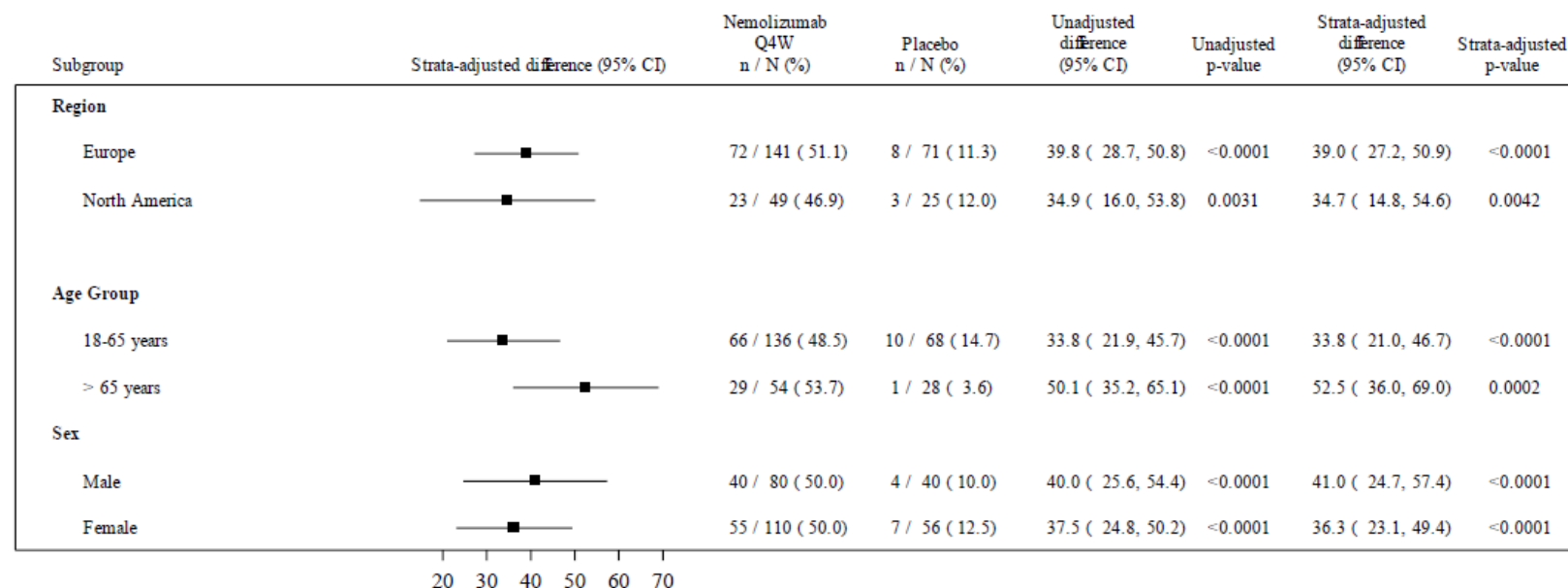
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, ≥ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-20 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 4, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement ≥ 4 from Baseline in Weekly Average SD NRS at Week 4 and Week 16 with
Forest Plot - Missing as Non-Responder

Visit: Week 16



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (inclusive) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

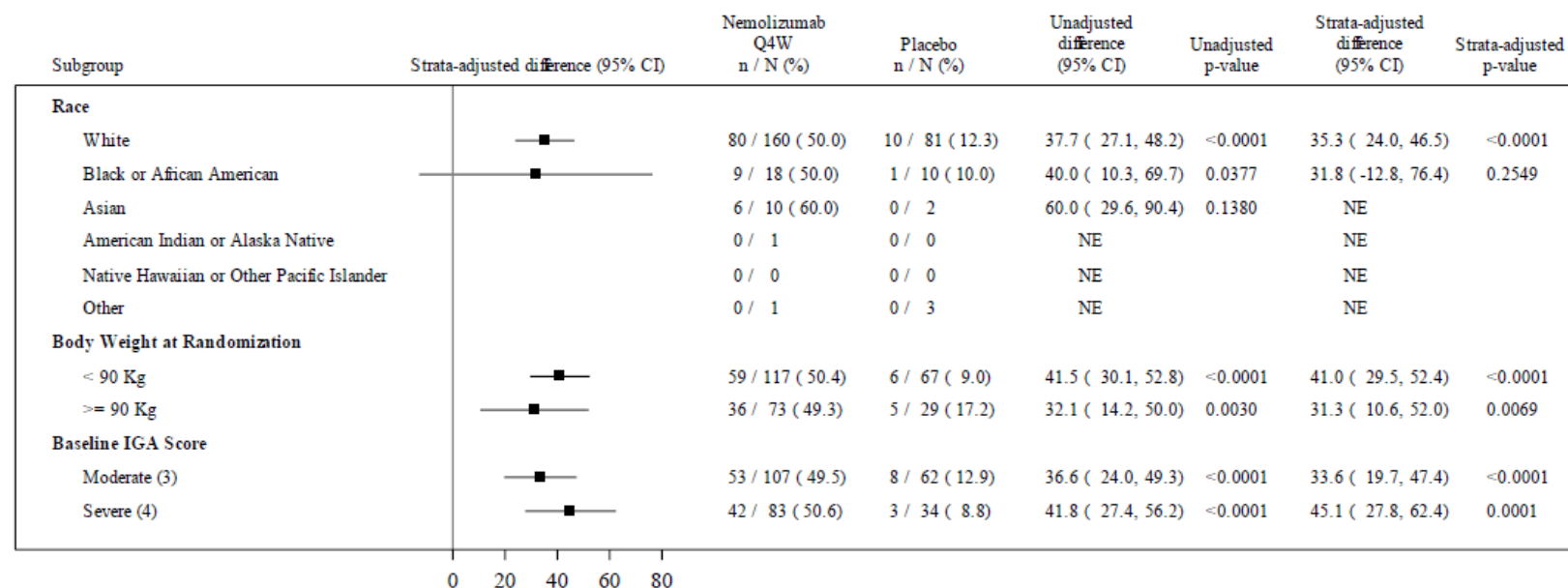
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, $\geq$ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-21 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 1 (Region, Altersgruppe und Geschlecht)

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

Subgroup Analysis of Proportion of Subjects with an Improvement ≥ 4 from Baseline in Weekly Average SD NRS at Week 4 and Week 16 with
Forest Plot – Missing as Non-Responder

Visit: Week 16



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; SD NRS = Sleep Disturbance Numeric Rating Scale.

Percentages (%) are based on number of subjects in each treatment group (N).

Weekly values are calculated as average of 7 consecutive days data up to the target study day (inclusive) and set to missing, if less than 4 days data are available. Baseline is defined as the last non-missing weekly value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

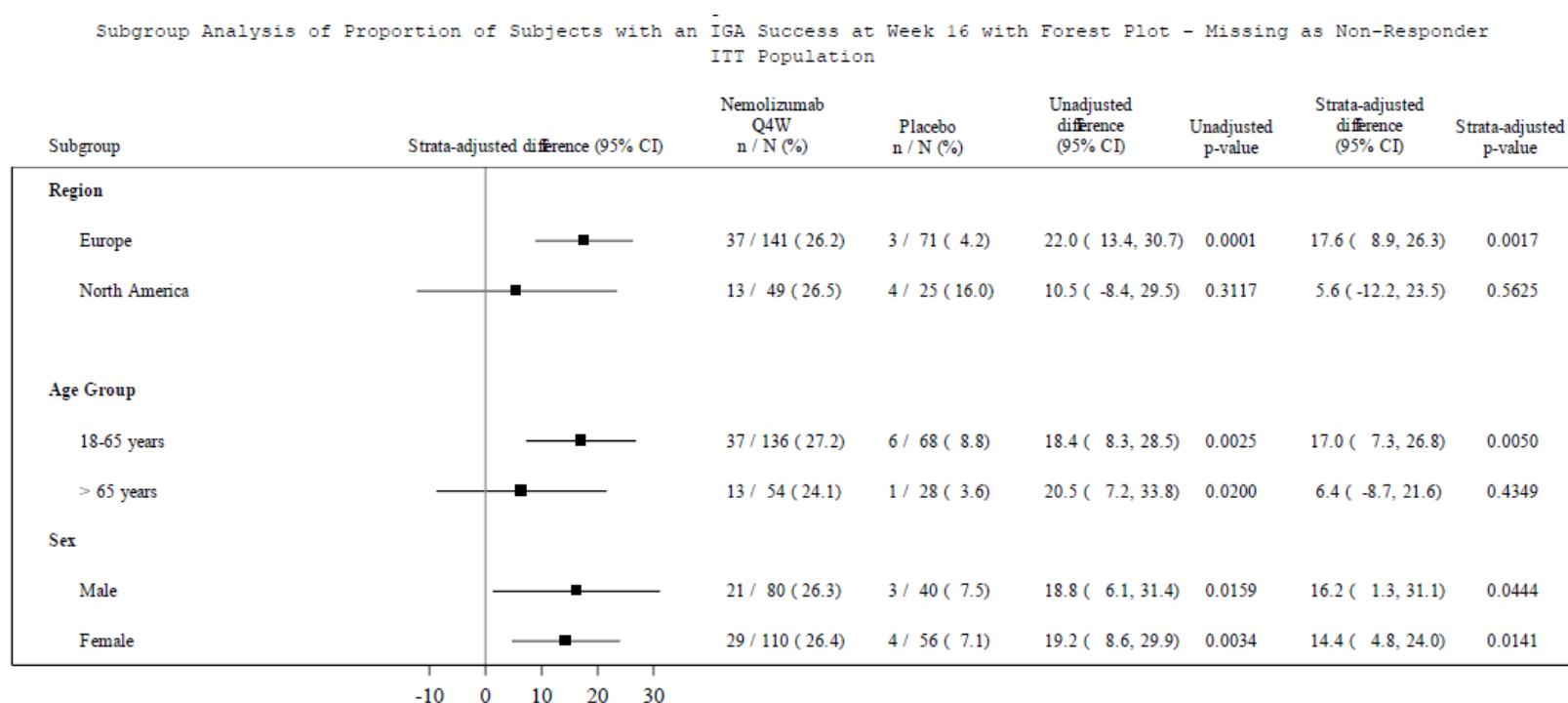
Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, ≥ 90 kg)). Forest plot is based on the result of strata-adjusted and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-22 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung der SD-NRS ≥ 4 zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)

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



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator's Global Assessment; 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 (N).

Baseline is defined as the last non-missing value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

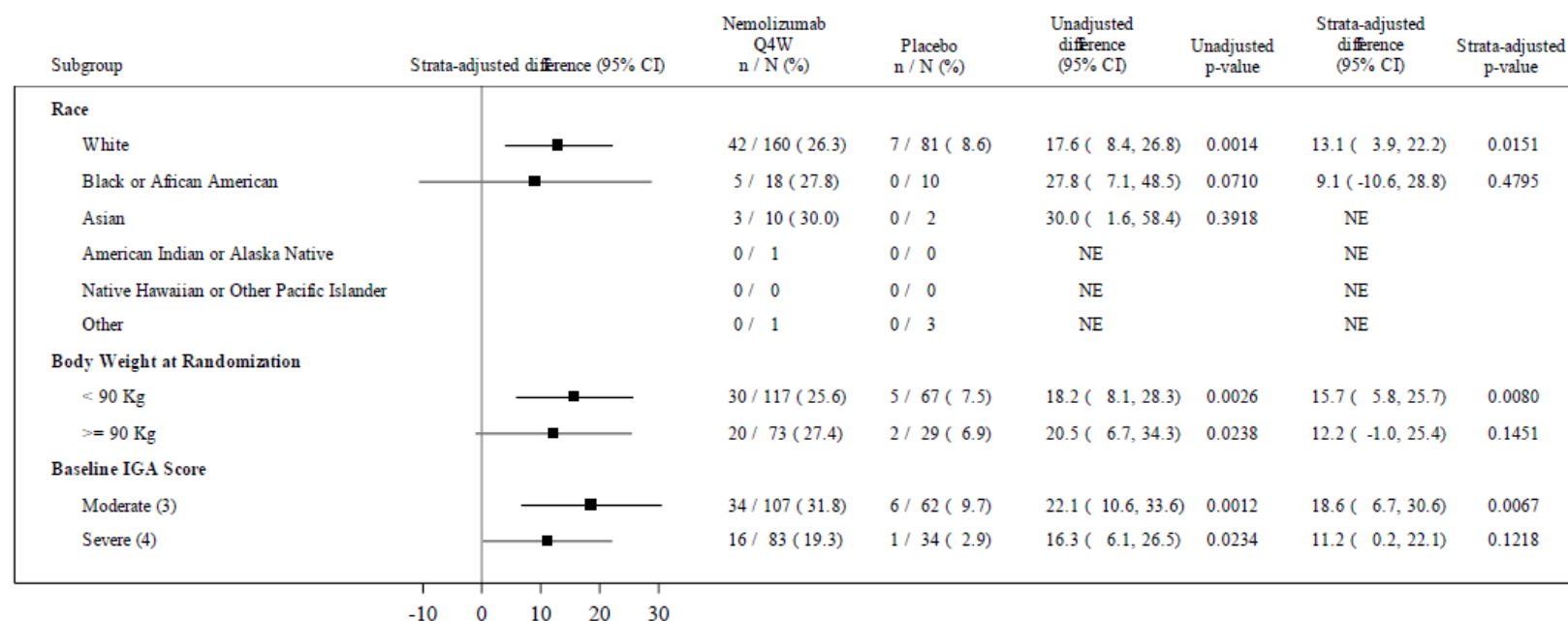
Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)).

Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-23 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, 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
ITT Population



Notes: N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with available and imputed data; CI = Confidence Interval; IGA = Investigator's Global Assessment; 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 (N).

Baseline is defined as the last non-missing value before the first dose of study drug.

If a subject received any rescue therapy, composite variable strategy is applied, the underlying data at/after receipt of rescue therapy is set as worst possible value, and the response is derived from underlying data value.

Subjects with missing result at a visit are considered as non-responders for that visit.

Unadjusted and strata adjusted p-values for between-group comparisons are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

Strata adjusted p-values are from CMH test using the randomized stratification variables (analysis center and body weight at randomization (< 90 kg, >= 90 kg)).

Forest plot is based on the result of strata-adjusted difference and unadjusted difference between treatment groups.

Abbildung 4-24 (Anhang): Subgruppenanalysen zum Endpunkt IGA-Behandlungserfolg zu Woche 16, Teil 2 (Abstammung, Körpergewicht und IGA zu Baseline)