

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Modul 4 A

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	105
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	108
4.3.1.3.1.2 Hautbild (EASI und BSA) – RCT.....	110

4.3.1.3.1.3	Juckreiz (WP-NRS) – RCT	125
4.3.1.3.1.4	Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) – RCT.....	138
4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit – RCT	149
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	163
4.3.1.3.2.1	Hautbild (EASI und BSA) – Subgruppen.....	170
4.3.1.3.2.2	Juckreiz (WP-NRS) – Subgruppen.....	171
4.3.1.3.2.3	Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) – Subgruppen ..	172
4.3.1.3.2.4	Verträglichkeit – Subgruppen.....	172
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	180
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	180
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	180
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	180
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	181
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	181
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	182
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	184
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	184
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	184
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	185
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	186
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	186
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	188
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	188
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	189
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	190
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	190
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	190
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	190
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	193
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	204
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	204
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	204
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	205
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	205
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	205

4.6 Referenzliste.....	206
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	215
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	219
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	221
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	248
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	313
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	328

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen.....	21
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib	41
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung der Studie Heads-Up.....	61
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer (Wochen) für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-17: Patientenstatus für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-18: Rescue-Therapie für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-22: Nicht-interventionelle Studien in der AD	102
Tabelle 4-23: Vergleichende Darstellung der Patientencharakteristika	103
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität	108
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Hautbild (EASI und BSA)	110
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hautbild (EASI und BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Hautbild (EASI und BSA; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hautbild (EASI und BSA; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Hautbildes (EASI und BSA; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-33: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Hautbildes (EASI und BSA; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Juckreiz (WP-NRS)	125
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz (WP-NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-36: Rücklaufquote für Juckreiz (WP-NRS) für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-39: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Juckreizes (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-40: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Juckreizes (WP-NRS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	135
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)	138
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-43: Rücklaufquote für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS; Hauptanalyse [Responder-Analyse]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) (ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-46: Ergebnisse für ergänzende Analysen für Symptomatik (PGIS; Hauptanalyse [Responder-Analyse]) zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	145
Tabelle 4-47: Ergebnisse für ergänzende Analysen für Symptomatik (PGIS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	146
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit	149
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-50: Ergebnisse für UE zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-52: Ergebnisse für nicht schwere UESI zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 24 für erwachsene Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Heads-Up aufgetreten sind	155

Tabelle 4-54: Ergebnisse für ergänzende Analysen der UE zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse für ergänzende Analysen der häufigen UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 16 für jugendliche Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up aufgetreten sind	160
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	164
Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT Heads-Up.....	166
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für UE zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UESI zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 24 für erwachsene Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Heads-Up aufgetreten sind.....	176
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	182
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	182
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	183
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	183
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	186
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	186
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	187
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	189
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	189

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen.....	196
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up	204
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	204
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Heads-Up.....	249
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Measure-Up 1 und Measure-Up 2.....	263
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AD-Up	293
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Heads-Up	314

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 2: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 100 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	116
Abbildung 3: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 90 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	117
Abbildung 4: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 75 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	117
Abbildung 5: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	118
Abbildung 6: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	130
Abbildung 7: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	131
Abbildung 8: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab	143
Abbildung 9: Flussdiagramm der Studie Heads-Up	262
Abbildung 10: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 1 (Gesamtstudie)	289
Abbildung 11: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 1 (jugendliche Patienten der Gesamtstudie).....	290
Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 2 (Gesamtstudie)	291
Abbildung 13: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 2 (jugendliche Patienten der Gesamtstudie).....	292
Abbildung 14: Flussdiagramm der Studie AD-Up (Gesamtstudie)	311
Abbildung 15: Flussdiagramm der Studie AD-Up (jugendliche Patienten der Gesamtstudie).....	312

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	atopische Dermatitis
ADerm-IS	Atopic Dermatitis Impact Scale
ADerm-SS	Atopic Dermatitis Symptoms Scale
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMice	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophil Count
AST	Aspartat-Aminotransferase
BE	verblindete Verlängerung (Blinded-Extension)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Corona Virus Disease
CPK	Kreatinphosphokinase (Creatine Phosphokinase)
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrome P450 3A
DB	doppelblind
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIS	Dermatologic Intimacy Scale
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EASI	Eczema Area and Severity Index
eCRF	electronic Case Report Form
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
eow	every other week
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension 5 Levels
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Registry
FDA	US Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLM	generalisiertes lineares Modell
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression
HBV	Hepatitis B Virus
HBc Ab	Anti-hepatitis B Core Antibodies
HBs Ag	Anti-hepatitis B Surface Antigen
HCV	Hepatitis C Virus
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HN-PGIS	Head and Neck Patient Global Impression of Severity
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein (high sensitivity C-Reactive Protein)
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IFN	Interferon
IGA	Investigator's Global Assessment
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
ITT_M-Population	ITT-Population der Hauptstudie
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MAR	Missing at Random
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	nicht anwendbar
NCI	National Cancer Institute
ND	nicht dargestellt
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
NRI-C	Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19 (Non-Responder-Imputation while incorporating MI to handle missing data due to COVID-19)

Abkürzung	Bedeutung
NRI-NC	Non-Responder-Imputation ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19 (Non-Responder-Imputation with no special data handling for missing due to COVID-19)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
oSCORAD	objective Scoring Atopic Dermatitis
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PDE4	Phosphodiesterase type 4
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PGIT	Patient Global Impression of Treatment
PK	Pharmakokinetik
p.o.	peroral
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Term
QD	einmal täglich
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form – 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikosteroide
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design
TSS-7/TSS-11	7-Item/11-Item Total Symptom Score
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	United States
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
VHP	Voluntary Harmonization Procedure Countries
vIGA-AD	validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse
WBC	White Blood Cell
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI:AD	Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis
WP-NRS	Worst Pruritus Numerical Rating Scale
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Die ZVT für die kontinuierliche systemische Therapie Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden [TCS] und/oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI])

Der Festlegung der ZVT Dupilumab wird gefolgt.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>) und im European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Vorhandene Evidenz und Evidenztransfer

Für die Zielpopulation von Upadacitinib wurde mit der Studie Heads-Up eine direktvergleichende, randomisierte Studie gegenüber der ZVT Dupilumab mit einer

Studiendauer von 24 Wochen identifiziert. Diese wurde ausschließlich bei erwachsenen Patienten durchgeführt, da Dupilumab zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht für jugendliche Patienten zugelassen war. Deshalb konnte für jugendliche Patienten keine aktivkontrollierte Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden. Um einen Zusatznutzen auch für jugendliche Patienten zu zeigen, wurden die Voraussetzungen eines Evidenztransfers zur Übertragung des Zusatznutzens der erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten geprüft.

Zum Zwecke des Evidenztransfers werden – den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch gemäß – die den Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassungseinreichung für jugendliche Patienten vorgelegten Ergebnisse im Dossier dargestellt. Diese randomisierten, placebokontrollierten Studien (Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up) werden als ergänzende Evidenz zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen auf jugendliche Patienten dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	E1	andere, nicht der Zielpopulation entsprechende Patientenpopulation	A1	Population der Zielpopulation
Intervention(en)	Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation (FI)	E2	andere Therapien	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	E3	andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der FI	A3	ZVT gemäß G-BA

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	RCT	E5	keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	E6	weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FI: Fachinformation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

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

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib liegt eine relevante direktvergleichende Studie mit erwachsenen Patienten gegenüber der ZVT Dupilumab vor. Drei weitere Studien werden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten zu prüfen, da für jugendliche Patienten keine direktvergleichende Evidenz vorliegt.

Die vorliegende Studie Heads-Up (M16-046), die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet wird, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 5 5. Kapitel 6. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerFO] des G-BA). Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Dupilumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab.

Die randomisierten, placebokontrollierten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden als ergänzende Evidenz zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen auf jugendliche Patienten dargestellt, jedoch werden diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Daher erfolgte im Weiteren keine Einstufung der Evidenzstufe, der Studienqualität und der Validität der Endpunkte für diese Studien.

Die direktvergleichende Studie Heads-Up wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene ist als niedrig zu bewerten, die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie zusammenfassend als sehr hoch.

Ein mögliches hohes Verzerrungspotenzial konnte für alle Endpunkte der Morbidität aufgrund des Anteils fehlender Werte von knapp über 10 % nicht ausgeschlossen werden.

Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabgestuft, wenn die Ergebnisse der Hauptanalyse (Responder-Analyse) und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent sind.

Für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) wurden fehlende Werte aufgrund von Corona Virus Disease (COVID)-19 mittels multipler Imputation (MI) ersetzt, sonstige fehlende Werte und Werte nach Initiierung der systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie wurden als Non-Responder gewertet. Bei ergänzenden stetigen Analysen wurden alle beobachteten Werte in einem geeigneten Modell berücksichtigt mit Ausnahme der Werte nach Initiierung der systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden für alle Hauptanalysen (Responder-Analysen) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen alle tatsächlich fehlenden Werte mittels einer MI ersetzt wurden. Bei konsistenten Ergebnissen der Hauptanalyse (Responder-Analyse) und Sensitivitätsanalyse zu Morbiditätsendpunkten zu Woche 24 wird für die vorliegende Fragestellung jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse (Responder-Analyse) nicht bestätigt, wird ein Anhaltspunkt für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) mittels Häufigkeiten und des relativen Risikos (RR) analysiert. Es lagen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vor, daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wird daher ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacitinib	Dupi- lumab		
Heads-Up				
<i>Hautbild (EASI und BSA)</i>				
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	227/348 (65,3)	197/344 (57,3)	RR: 1,14 [1,01; 1,28] p = 0,0344	
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	277/348 (79,6)	263/344 (76,4)	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p = 0,3034	
ergänzend: Verbesserung des EASI	-23,61 (N = 347)	-20,49 (N = 341)	MWD: -3,12 [-3,89; -2,35] p < 0,0001 Hedges' g: -0,61 [-0,76; -0,45] p < 0,0001	
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	
ergänzend: Verbesserung der BSA	-33,77 (N = 347)	-27,34 (N = 341)	MWD: -6,43 [-8,00; -4,87] p < 0,0001 Hedges' g: -0,62 [-0,77; -0,46] p < 0,0001	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
Juckreiz (WP-NRS)				
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	92/348 (26,4)	29/344 (8,4)	RR: 3,14 [2,12; 4,63] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS \geq 4	212/348 (60,8)	178/344 (51,7)	RR: 1,18 [1,03; 1,34] p = 0,0165	
ergänzend: Verbesserung der WP-NRS	-4,71 (N = 346)	-3,26 (N = 340)	MWD: -1,46 [-1,74; -1,17] p < 0,0001 Hedges' g: -0,76 [-0,92; -0,61] p < 0,0001	
Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)				
Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0	99/348 (28,5)	58/344 (16,9)	RR: 1,69 [1,27; 2,26] p = 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ergänzend: Verbesserung des HN-PGIS	-2,34 (N = 346)	-1,68 (N = 338)	MWD: -0,65 [-0,80; -0,50] p < 0,0001 Hedges' g: -0,66 [-0,81; -0,50] p < 0,0001	
Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT				
UE	271/348 (77,9)	230/344 (66,9)	RR: 1,16 [1,06; 1,28] p = 0,0013	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	14/348 (4,0)	7/344 (2,0)	RR: 1,98 [0,81; 4,84] p = 0,1355	
schwere UE	31/348 (8,9)	15/344 (4,4)	RR: 2,04 [1,12; 3,72] p = 0,0192	
nicht schwere UE	268/348 (77,0)	223/344 (64,8)	RR: 1,19 [1,08; 1,31] p = 0,0005	
UE, die zum Therapie- abbruch führten	11/348 (3,2)	4/344 (1,2)	RR: 2,72 [0,87; 8,45] p = 0,0841	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacitinib	Dupi- lumab		
UE, die zum Tod führten	1/348 (0,3)	0/344 (0,0)	RR: 2,97 [0,12; 72,55] p = 0,5051	
SOC Augen- erkrankungen	26/348 (7,5)	49/344 (14,2)	RR: 0,52 [0,33; 0,82] p = 0,0051	
PT Konjunktivitis	5/348 (1,4)	35/344 (10,2)	RR: 0,14 [0,06; 0,36] p < 0,0001	
PT Follikulitis	22/348 (6,3)	4/344 (1,2)	RR: 5,44 [1,89; 15,61] p = 0,0017	
PT Akne	64/348 (18,4)	11/344 (3,2)	RR: 5,75 [3,09; 10,71] p < 0,0001	

a: Patienten mit Ereignis zu Woche 24 bzw. mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24
Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte werden die mittlere Veränderung und die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g. Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Hautbild, Juckreiz und Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich stellt ein RR größer Eins bzw. eine MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.

BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ergeben sich zahlreiche deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT und dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab. Insgesamt weist Upadacitinib eine bisher nicht erreichte Wirksamkeit auf und damit verglichen mit Dupilumab eine deutliche Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele wie der Verbesserung des Hautbildes sowie des für den Patienten sehr belastenden Juckreizes und der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich. Dabei ist Upadacitinib nicht nur beim Erreichen einer Verbesserung dieser Therapieziele sondern auch beim Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit und eines vollständigen Abklingens des Juckreizes sowie der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich Dupilumab deutlich überlegen.

Damit kann mit Upadacitinib als kontinuierlicher systemischer Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

In der Gesamtschau ergeben sich somit für Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab aus der Studie Heads-Up ein Zusatznutzen aufgrund zahlreicher positiver Effekte in der Morbidität und kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit.

Zudem stellte der G-BA bereits fest, dass eine Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten im Anwendungsgebiet der AD möglich ist, da sowohl Pathogenese als auch Krankheitsbild bei jugendlichen und erwachsenen Patienten hinreichend ähnlich sind. Die Ergebnisse der jugendlichen Patienten, die zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung der Evidenz von den Daten der erwachsenen Patienten dargestellt wurden, unterstützen die Ergebnisse der Studie Heads-Up und zeigen gleichgerichtete Effekte über alle Endpunkte hinweg. In der Studie Heads-Up zeigte sich darüber hinaus keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter. Damit sind alle Voraussetzungen eines Evidenztransfers erfüllt und die Übertragung der Evidenz und des abgeleiteten Zusatznutzens der Studie Heads-Up von erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten gerechtfertigt.

Insgesamt kann somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Upadacitinib bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard Dupilumab abgeleitet werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Die frühe Nutzenbewertung von Upadacitinib wird aufgrund der kontinuierlichen Anwendung von Upadacitinib für die Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durchgeführt (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Upadacitinib. Bei Upadacitinib handelt es sich um einen selektiven und reversiblen Januskinase (JAK)-Inhibitor. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich gemäß RINVOQ®-FI (1).

Vergleichstherapie

Die ZVT für Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:(2):

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Der Festlegung der ZVT wird gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für die Bewertung von Upadacitinib bei erwachsenen Patienten liegt eine RCT mit einer Studiendauer von 24 Wochen vor. Entsprechend dem G-BA-Beratungsgespräch werden für die Anwendung von Upadacitinib bei jugendlichen Patienten drei weitere, placebokontrollierte RCT als ergänzende Evidenz zur Prüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten dargestellt (3). Zur Prüfung, ob eine Übertragung der Evidenz möglich ist, werden die Daten der jugendlichen Patienten zu Woche 16 den Daten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 gegenübergestellt. Für die oben erwähnten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand einer RCT umsetzbar. Für die Nutzenbewertung wird damit eine RCT berücksichtigt. Ergänzend werden drei RCT dargestellt, um die Voraussetzungen für eine Übertragung der Evidenz von erwachsenen auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Da eine direkt vergleichende RCT identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurden keine Suchen für indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	E1	andere, nicht der Zielpopulation entsprechende Patientenpopulation	A1	Population der Zielpopulation
Intervention(en)	Behandlung mit Upadacitinib gemäß FI	E2	andere Therapien	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	E3	andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der FI	A3	ZVT gemäß G-BA
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	RCT	E5	keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	E6	weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.

c: Jeglicher Publikationstyp in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FI: Fachinformation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

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.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://ictrptest.azurewebsites.net/>)¹ und im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben.

Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

¹ Die Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) wurde zum genannten Zeitpunkt unter der Internetadresse <http://ictrptest.azurewebsites.net/> durchgeführt. Zum 20. Juli 2021 informierte das ICTRP, dass diese Internetadresse ihre Gültigkeit verloren hat und durch die Adresse <https://trialsearch.who.int/> ersetzt wurde.

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.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

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 Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

Zusätzlich werden – den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch gemäß – die den Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassungseinreichung für jugendliche Patienten vorgelegten Ergebnisse im Dossier dargestellt (3). Diese Studien werden als ergänzende Evidenz präsentiert, um die Voraussetzungen zur Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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.

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Registereinträgen bzw. Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossiervorlage wurden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- 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
- Ergebnisstgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde für alle RCT das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene wurden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisstgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien und dient nicht als Ausschlussgrund für Studien.

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wurde keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz für die Prüfung der Voraussetzungen eines Evidenztransfers von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten.

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.

Generell erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für RCT die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

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

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.

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.

Evidenztransfer

Die aktivkontrollierte Studie gegenüber der ZVT Dupilumab wurde ausschließlich bei erwachsenen Patienten durchgeführt, da Dupilumab zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht für jugendliche Patienten zugelassen war. Deshalb konnte bei jugendlichen Patienten keine aktivkontrollierte Studie gegenüber der ZVT identifiziert werden. Um einen Zusatznutzen auch für jugendliche Patienten zu zeigen, werden die Voraussetzungen eines Evidenztransfers geprüft. Sind alle Voraussetzungen eines Evidenztransfers erfüllt, kann der Zusatznutzen der erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten übertragen werden.

Gesetzliche Verordnungen regeln die Studienteilnahme von Kindern und Jugendlichen zur Entwicklung von Medikamenten (4). Im pädiatrischen Prüfplan wurden in Zusammenarbeit mit dem pädiatrischen Komitee der EMA 16-wöchige placebokontrollierte klinische Studien (Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up) in Verbindung mit einer Verlängerungsphase für jugendliche Patienten festgelegt und als ausreichend betrachtet (5). Da es sich bei der AD um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist gemäß G-BA eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen einzuhalten (6). Dies ist in der aktivkontrollierten Studie bei erwachsenen Patienten gegenüber der ZVT Dupilumab umgesetzt. Die zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer erklärt: „Forschungsvorhaben mit Minderjährigen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (7). In einem Informationsschreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Durchführung von klinischen Prüfungen an Kindern und Jugendlichen nur erfolgen darf, wenn keine vergleichbaren Studien an Erwachsenen möglich sind (8).

Zu Upadacitinib liegt ein umfangreiches Studienprogramm vor, deswegen sieht AbbVie die hier präsentierten RCT an jugendlichen Patienten mit AD als ausreichend an, einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten durchzuführen und entsprechend den Zusatznutzen der erwachsenen Patienten gegenüber der ZVT Dupilumab auf die jugendlichen Patienten zu übertragen.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch ausgeführt, dass die den Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassungseinreichung für jugendliche Patienten vorgelegten Ergebnisse im Dossier

dargestellt und hinsichtlich ihrer Aussagekraft und ggf. Übertragbarkeit diskutiert werden sollen (3).

Drei relevante randomisierte, placebokontrollierte Studien (Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up) werden ergänzend zur Hautstudie Heads-Up dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten zu prüfen. Zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung der Evidenz werden die Daten der jugendlichen Patienten zu Woche 16 den Daten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 gegenübergestellt, um die Konsistenz der Effekte bei jugendlichen und erwachsenen Patienten zu prüfen. Die Daten der jugendlichen Patienten zu Woche 16 wurden zur Zulassungseinreichung bei der EMA vorgelegt und erlauben einen Vergleich zum Kontrollarm. Nach Woche 16 ist kein Vergleich zum Kontrollarm mehr möglich, da die Patienten im Placebo-Arm nach 16 Wochen auf Upadacitinib wechseln.

Die Eignung der Daten wird basierend auf Konzeptpapieren der EMA (9, 10) sowie auf Kriterien des G-BA für einen Evidenztransfer (11) geprüft. Als Voraussetzungen werden angenommen:

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der Wirkmechanismus des selektiven Inhibitors Upadacitinib bei jugendlichen und erwachsenen Patienten unterschiedlich ist (siehe Modul 2).

Vergleichbares Krankheitsbild

Die AD ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende Hauterkrankung und tritt sowohl bei erwachsenen wie auch bei jugendlichen Patienten auf. Immunologische sowie genetische und Umweltfaktoren spielen bei der Pathogenese der AD eine wichtige Rolle. Bedeutend ist eine Typ-2-Immunreaktion bei erwachsenen und jugendlichen Patienten, daher lässt sich das Krankheitsbild zwischen den Populationen vergleichen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in einem früheren Verfahren bereits bestätigt, dass Pathogenese und Krankheitsbild im Anwendungsgebiet bei jugendlichen und erwachsenen Patienten hinreichend ähnlich sind (12).

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung der Evidenz werden die Daten der jugendlichen Patienten zu Woche 16 aus den placebokontrollierten Studien den Daten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 aus der Studie Heads-Up (direkt vergleichende Studie mit Dupilumab) gegenübergestellt. Wenn die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit gleichgerichtet sind, dann ist eine Übertragung der Evidenz möglich.

Vorliegen eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten

In diesem Dossier wird geprüft, ob ein Zusatznutzen für Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei erwachsenen Patienten gegenüber der ZVT vorliegt. Liegt ein Zusatznutzen bei den erwachsenen Patienten vor und sind alle Voraussetzungen für einen

Evidenztransfer erfüllt, so kann dieser Zusatznutzen von den erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten übertragen werden.

Vergleichbare ZVT

Sowohl für erwachsene als auch für jugendliche Patienten wurde vom G-BA jeweils die gleiche ZVT festgelegt (siehe Modul 3A Abschnitt 3.1).

Keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter

Eine Voraussetzung für die Übertragung der Evidenz von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten ist, dass keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter in den Subgruppenanalysen der Studie Heads-Up zu beobachten ist. Diese Voraussetzung wird in diesem Dossier geprüft.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; für die Studie Heads-Up zusätzlich < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada, andere)
- Gewicht (Mittelwert mit Standardabweichung; < Median, ≥ Median)
- Body Mass Index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung; normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika zu Baseline dargestellt:

- Eczema Area and Severity Index (EASI) (Mittelwert mit Standardabweichung, Median [nur für die Studie Heads-Up]; < Median, ≥ Median)
- Betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) (Mittelwert mit Standardabweichung, Median [nur für die Studie Heads-Up])
- validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD) (Mittelwert mit Standardabweichung; moderat [3], schwer [4])
- hoch sensitives C-reaktives Protein (high sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP) (Mittelwert mit Standardabweichung; < Median, ≥ Median)
- Worst Pruritus Numerical Rating Scale (WP-NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung, Median [nur für die Studie Heads-Up]; ≤ 6, > 6 [nur für die Studie Heads-Up])

- Head and Neck Patient Global Impression of Severity (HN-PGIS)/Patient Global Impression of Severity (PGIS) (Mittelwert mit Standardabweichung, Median [nur für die Studie Heads-Up])
- Dauer der Erkrankung seit Diagnose (Mittelwert mit Standardabweichung)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Vorbehandlung mit einer topischen Therapie (ja, nein)
- Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie (ja, nein)
- Vorbehandlung mit einer Phototherapie (ja, nein)
- Jegliche allergische Komorbidität (ja, nein)
 - Nahrungsmittelallergie (ja, nein)
 - Asthma (ja, nein)
 - Allergische Rhinitis (ja, nein)
 - Eosinophile Ösophagitis (ja, nein)
 - Nasenpolypen (ja, nein)

Zudem werden die Behandlungsdauer der Patienten, der Patientenstatus und der Einsatz von Rescue-Therapie für die Studie Heads-Up dargestellt. Für die placebokontrollierten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (Ergebnisse der Einzelstudien) sind die Informationen in den Zusatzanalysen enthalten (13). Für die placebokontrollierte Studie AD-Up und die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sind die Informationen in Anhang 4-G enthalten.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Todesfälle (Betrachtung im Rahmen der UE)
Morbidität	
<i>Hautbild (EASI und BSA)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit EASI 100 Anteil an Patienten mit einem EASI 90 Anteil an Patienten mit einem EASI 75 Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des EASI Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der BSA
<i>Juckreiz (WP-NRS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der WP-NRS
<i>Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 (Heads-Up) bzw. Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0 (ergänzende Darstellung der placebokontrollierten Studien) Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des HN-PGIS (Heads-Up) bzw. mittlere Veränderung des PGIS (ergänzende Darstellung der placebokontrollierten Studien)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> UE SUE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten UESI gemäß Formatvorlage UE nach SOC und PT gemäß Formatvorlage
BSA: Körperoberfläche; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale	

Mortalität

Bei der AD handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die in der Regel nicht lebensbedrohlich ist. Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf allen Todesfällen, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind.

Morbidität

Hautbild (EASI und BSA)

Zur Beurteilung des Hautbildes werden die Endpunkte EASI und die betroffene Körperoberfläche (BSA) dargestellt.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

Operationalisierung

Der EASI ist ein validiertes Messinstrument, das in der klinischen Praxis und in klinischen Studien verwendet wird, um den Schweregrad und das Ausmaß der AD zu beurteilen.

Zur Beurteilung werden vier Symptome der AD (Erythem, Lichenifikation, Exkorationen, Infiltration) herangezogen (14). Die Symptome werden getrennt nach vier anatomischen Körperregionen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Gliedmaßen, untere Gliedmaßen) bezüglich ihrer Intensität bewertet. Die Intensität jedes dieser Symptome wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0 [keine], 1 [gering], 2 [mittel], 3 [stark]). Die Werte werden für jede Körperregion aufaddiert und ergeben den Schweregrad für die jeweilige Körperregion. Zusätzlich wird die prozentual betroffene Fläche der vier Körperregionen zur Gesamtoberfläche geschätzt (Area Score; Werte zwischen 0 und 6). Der Wert für den Schweregrad wird mit dem Area Score multipliziert. Der errechnete Wert wird zudem mit einem Multiplikator, der je nach Körperregion variieren kann (Werte zwischen 0,1 und 0,4), verrechnet und ergibt über alle Körperregionen addiert den EASI.

Der EASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen (14, 15), wobei der Wert 72 die maximale Erkrankungsschwere darstellt (16). Somit fließen in die Beurteilung des EASI das Ausmaß der betroffenen Hautfläche und die Schwere der einzelnen Läsionen ein.

In klinischen Studien werden Responseschwellen zur Beurteilung der Verbesserung des Hautbildes herangezogen, welche die relative Änderung des Wertes darstellen. Übliche Responseschwellen für den EASI in klinischen Studien und in der Praxis sind EASI 75, EASI 90 sowie EASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit). Ein EASI 75 gibt eine mindestens 75%ige Reduktion des EASI im Vergleich zu Therapiebeginn an, ein EASI 90 eine mindestens 90%ige Reduktion des EASI. Ein EASI 100 stellt eine 100%ige Reduktion dar und bildet dabei die vollständige Erscheinungsfreiheit ab.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Operationalisierungen des Endpunktes EASI betrachtet:

- Anteil an Patienten mit einem EASI 100
- Anteil an Patienten mit einem EASI 90
- Anteil an Patienten mit einem EASI 75
- Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des EASI

Patientenrelevanz

Der EASI geht auf den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zurück, einem standardisierten Hautscore zur Beurteilung der Psoriasis. Der EASI dient zur objektiven Erhebung der Krankheitsschwere der AD, mit dem das flächenhafte Ausmaß und die Intensität der Hautläsionen bestimmt werden (14, 17).

Der Verlauf einer AD kann schwere Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge haben (15). Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild, insbesondere an exponierten Körperregionen wie dem Kopf-Hals-Bereich, schaffen einen zusätzlichen Leidensdruck (18-20). Eine Reduktion des EASI um 75 %, 90 % oder sogar 100 % stellt eine bedeutsame Reduktion der Symptomatik dar und ist somit als unmittelbar patientenrelevant zu werten. Ein EASI 75 bzw. EASI 90 wird derzeit als Behandlungserfolg gewertet und wurde in einem früheren Verfahren in derselben Indikation anerkannt (6). Ein EASI 100 ist als besonders patientenrelevant zu werten, da dies bedeutet, dass der Patient eine vollständige Erscheinungsfreiheit erreicht hat (21). In der Indikation Psoriasis wurden die Patientenrelevanz des PASI – aus welchem der EASI entwickelt wurde – sowie des Endpunktes PASI 100 vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung anerkannt (22).

Validität

Der EASI zeigt gute Ergebnisse zur Validität, Zuverlässigkeit und Sensitivität und gleichzeitig eine gute Korrelation mit weiteren Messinstrumenten des Schweregrads in einer multinationalen Studie mit 1.550 pädiatrischen Patienten mit AD (23). Die HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema)-Initiative empfiehlt den EASI als zentrales Messinstrument, um die Symptome der AD in klinischen Studien zu bewerten (24). Zur Dokumentation der Ausdehnung und des Schweregrads der Hautläsionen wird der EASI von der deutschen Leitlinie als validierter Hautscore empfohlen (15). Im deutschen Versorgungskontext wird der EASI als ein Standardinstrument zur Beurteilung des Schweregrads und der Verlaufskontrolle eingesetzt und auch vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogen (6, 25).

Betroffene Körperoberfläche (BSA)

Operationalisierung

Die BSA ist eine einfache Maßzahl zur Angabe des Prozentsatzes (0 % bis 100 %) der betroffenen Körperoberfläche und wird in diesem Dossier zusätzlich zum Endpunkt EASI zur Beurteilung des Hautbildes dargestellt. Die Beurteilung kann sich durch das Fehlen klarer Grenzen der Hautläsionen herausfordernd und variabel gestalten (26). Dennoch ist die Abschätzung der BSA für den Behandler sehr einfach vorzunehmen und wird in der klinischen Praxis häufig verwendet. Bei klinischen Studien in der Indikation AD wird die BSA häufig als Einschlusskriterium sowie als sekundärer Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit eingesetzt (26, 27).

Zur Beurteilung der BSA sollte ein qualifizierter Prüfarzt die rechte oder linke Hand des Patienten heranziehen. Es wird angenommen, dass die Gesamtoberfläche der Handfläche inklusive der fünf Finger ungefähr 1 % der gesamten Körperoberfläche entspricht. Zur Messung

der BSA sollte sich der Prüfarzt damit behelfen, sich vorzustellen, dass verstreute Läsionen so verschoben werden, dass sie nebeneinander liegen, um dann die Gesamtfläche abzuschätzen.

Nachfolgend ist die in diesem Dossier angewandte Operationalisierung aufgeführt:

- Anteil an Patienten mit einer BSA = 0
- Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der BSA

Patientenrelevanz

Eine Verringerung der betroffenen Hautbereiche geht mit einer niedrigeren BSA einher und stellt eine Verbesserung der Symptomatik dar. Die vollständige Erscheinungsfreiheit, also die Abwesenheit von Läsionen, ist von unmittelbarer Bedeutung für die Patienten. In einem frühen Nutzenbewertungsverfahren der Dermatologie wurden Endpunkte zur BSA vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (28).

Validität

Die Bestimmung der BSA wird als eine der einfachsten und praktikabelsten Methoden angesehen, um in der klinischen Praxis eine objektive Abschätzung des Ausmaßes der betroffenen Körperoberfläche vorzunehmen (26).

Juckreiz (Worst Pruritus Numerical Rating Scale [WP-NRS])

Operationalisierung

Der starke Juckreiz stellt eines der Leitsymptome der AD dar und schafft für Patienten einen erheblichen Leidensdruck (15). Der Endpunkt Juckreiz wurde anhand der WP-NRS erfasst. Die Patienten geben auf dieser horizontalen numerischen Skala (NRS) die Intensität des schlimmsten Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden in einem Bereich von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) an. Eine hohe Punktzahl entspricht dabei einer höheren Schwere des Juckreizes. Der Juckreiz wurde gemäß Studienprotokoll täglich vom Screening bis zu Woche 16 erhoben. Bis Woche 16 wurde aus dem täglich gemessenen Juckreiz ein Wochendurchschnitt berechnet. Zur Dokumentation diente ein elektronisches Gerät, das die Patienten bei Screening mit nach Hause nehmen konnten. Die Verwendung des elektronischen Gerätes endete mit der Visite zu Woche 16. Nach Woche 16 wurde der Juckreiz nur noch an den geplanten Visiten erhoben und elektronisch mit einem Gerät vor Ort dokumentiert, es erfolgte keine Berechnung eines wöchentlichen Mittels. Für die WP-NRS wurde eine Änderung um 3 bis 4 Skalenpunkte als Minimal Important Difference (MID) bei erwachsenen Patienten ermittelt (29). Für die im Dupilumab-Verfahren herangezogene Peak Pruritus NRS, bei der ebenfalls die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der vergangenen 24 Stunden auf einer Skala von 0 (kein Jucken) bis 10 (schlimmstes vorstellbares Jucken) dokumentiert wird, wurde gleichermaßen eine Änderung um 3 bis 4 Skalenpunkte als geeignete Responder-Definition entsprechend einer MID bei erwachsenen Patienten bestimmt und anschließend für jugendliche Patienten validiert (30). Eine Reduktion um $\geq 4,0$ Punkte wurde als klinisch relevante Verminderung des Juckreizes beschrieben und vom G-BA anerkannt (31) (32).

In diesem Dossier wird der Endpunkt Juckreiz (WP-NRS) folgendermaßen operationalisiert:

- Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4
- Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der WP-NRS

Patientenrelevanz

Eines der Leitsymptome der AD ist ein oft fast unerträglicher Juckreiz, der den Leidensdruck der Betroffenen zusätzlich erhöht. Der Juckreiz kann zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, der schulischen oder beruflichen Leistungen sowie zu Schwierigkeiten bei sozialen Interaktionen führen (15). Schlafstörungen, eine blutig gekratzte Haut sowie psychische Probleme (u. a. Depressionen) können mit dem Juckreiz einhergehen (33-35). Aufgrund der schwerwiegenden Belastung für Patienten ist der Juckreiz als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Dies hat der G-BA im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens für Dupilumab bestätigt (30, 36)). Ein vollständiges Abklingen des Juckreizes (WP-NRS = 0) reduziert den Leidensdruck der Patienten enorm und ist somit als patientenrelevant zu werten. Ein vollständiges Abklingen eines Symptoms ist ein sinnvolles Responsekriterium und wurde bereits vom G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (22).

Validität

Im vorliegenden Dossier wurde die WP-NRS verwendet. Eine Validierungsstudie bewies basierend auf Daten einer globalen multizentrischen placebokontrollierten RCT die Test-Retest-Reliabilität, Konvergenzvalidität und Known-Groups-Validität. Die Nutzung der WP-NRS zur Beurteilung der Symptomatik jugendlicher und erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD wurde bekräftigt (29). Desgleichen entwickelten und validierten die Firmen Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals in Zusammenarbeit mit klinischen Dermatologen die sehr ähnliche, nur anders benannte Peak Pruritus NRS (30, 37). Die Beurteilung der Kriterien erfolgte aufgrund von Patienteninterviews und Daten aus mehreren klinischen Studien. Positive Ergebnisse zeigten sich für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität, Known-Groups-Validität und Änderungssensitivität (37).

Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (Head and Neck Patient Global Impression of Severity [HN-PGIS]) und Symptomatik (PGIS)

Operationalisierung

Anhand des HN-PGIS wird die Schwere der Krankheit auf Grundlage der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich und deren Einfluss auf die täglichen Aktivitäten nach Einschätzung des Patienten zum Zeitpunkt des Ausfüllens gemessen. Bei dem HN-PGIS wird die Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich mittels einer 7-Punkte-Skala von 0 (nicht vorhanden/keine Symptome) bis 6 (sehr schwer/kann nicht ignoriert werden und schränkt meine täglichen Aktivitäten deutlich ein) ermittelt. Der PGIS, der in den placebokontrollierten Studien erhoben wurde, dient der Ermittlung der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik ohne Einschränkung auf den Kopf-Hals-Bereich.

Der Fragebogen umfasst die folgenden Bewertungen:

0 = nicht vorhanden/keine Symptome

1 = minimal/kann ohne Mühe ignoriert werden

2 = mild/kann mit Mühe ignoriert werden

3 = moderat/kann nicht ignoriert werden, beeinflusst meine täglichen Aktivitäten aber nicht

4 = mittelgradig schwer/kann nicht ignoriert werden und schränkt meine täglichen Aktivitäten gelegentlich ein

5 = schwer/kann nicht ignoriert werden und schränkt häufig die Konzentration auf meine täglichen Aktivitäten ein

6 = sehr schwer/kann nicht ignoriert werden und schränkt meine täglichen Aktivitäten deutlich ein

Im vorliegenden Dossier werden folgende Operationalisierungen betrachtet:

- Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 (Heads-Up) bzw. Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0 (ergänzende Darstellung der placebokontrollierten Studien)
- Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des HN-PGIS (Heads-Up) bzw. mittlere Veränderung des PGIS (ergänzende Darstellung der placebokontrollierten Studien)

Patientenrelevanz

Die AD und damit verbundene Faktoren können erhebliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität mit sich bringen (15). Hautläsionen, die an sichtbaren Körperstellen, wie dem Kopf-Hals-Bereich auftreten, stellen zusätzlich eine große Belastung für Patienten dar (18-20). Die am häufigsten betroffenen Körperbereiche während Krankheitsschüben sind Gesicht und Hals. In Phasen des akuten Schubs vermeiden Patienten Aktivitäten des täglichen Lebens oder sind besorgt, sich in der Öffentlichkeit zu zeigen (18).

Der PGIS und HN-PGIS spiegeln die individuelle Einschätzung des Patienten zur Schwere seiner Symptome (im Fall des HN-PGIS eingeschränkt auf den Kopf-Hals-Bereich) wider. Eine Verbesserung der Schwere der Symptomatik ist gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant einzustufen (38). Auch im Beratungsgespräch vom 07. Oktober 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-2015) wurde die Patientenrelevanz des HN-PGIS und des PGIS vom G-BA bestätigt (3).

Validität

Der Fragebogen wird von den Studienteilnehmern zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Studie ausgefüllt, wodurch eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Schwere der Symptome erfassbar ist. Der PGIS wurde durch Analysen klinischer Studien in anderen Indikationen validiert (39, 40).

Verträglichkeit

Die Bewertung der Verträglichkeit eines Arzneimittels ist ein wichtiger Bestandteil einer klinischen Studie und umfasst UE, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Die Verminderung von therapiebedingten Nebenwirkungen ist generell als patientenrelevant anzusehen. Allerdings sind beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht unbedingt für den Patienten wahrnehmbar und nicht zwingend symptomatisch, daher müssen nicht alle UE als patientenrelevant eingestuft werden. Die Patientenrelevanz zum Endpunkt Verträglichkeit wird vom G-BA verlangt und anerkannt, um den Nutzen und Schaden eines Arzneimittels abzuwägen.

Das Sicherheitsprofil wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP], International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erhoben (41). Die Erhebung der UE wurde ab Studienbeginn bis Behandlungsende einschließlich der Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen bei Upadacitinib und 84 Tagen bei Dupilumab durchgeführt. Anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) wurden die UE klassifiziert und erfasst. Die Erfassung der Schwere der UE in den Studien erfolgt gemäß CTCAE des National Cancer Institute.

Im vorliegenden Dossier werden zur Beurteilung der Verträglichkeit die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden gemäß Formatvorlage nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term (PT) in Anhang 4-G dargestellt.

Die Gesamtraten der UE, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse unberücksichtigt bleiben, werden entsprechend für die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) berechnet und sind in Anhang 4-G enthalten. Nach MedDRA wurde der folgende PT als erkrankungsbezogenes Ereignis identifiziert: Dermatitis atopisch.

Zusätzlich werden folgende im Prüfplan präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) dargestellt:

- Schwerwiegende Infektion
- Opportunistische Infektion ohne Tuberkulose und Herpes Zoster

- Herpes Zoster
- Aktive Tuberkulose
- Mögliche Malignität
- Malignität
- Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-melanoma Skin Cancer, NMSC)
- Malignität (außer NMSC)
- Lymphom
- Hepatische Störung
- Adjudizierte gastrointestinale Perforation
- Anämie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Erhöhte Kreatinphosphokinase (Creatine Phosphokinase, CPK)
- Nierendysfunktion
- Adjudizierte Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
- Adjudizierte venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Für die UESI werden folgende Auswertungen gemäß Formatvorlage dargestellt:

- UESI
- Schwerwiegende UESI
- Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad < 3)

Eine Darstellung der Analysen zu den UESI in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgt nur dann, wenn ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten.

Ergänzend zu den Gesamtraten der UE erfolgt gemäß Formatvorlage die Darstellung nach SOC und PT (nach MedDRA) wie folgt:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Schwere UE (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.

Eine Darstellung der Analysen zu SOC/PT in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgt nur dann, wenn ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten.

Datenschnitte

Heads-Up

Für die Studie Heads-Up lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zwei präspezifizierte Datenschnitte vor:

- Woche 24 zum 21. Oktober 2020: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt, als der letzte Patient die Visite zu Woche 24 absolviert hatte. Für alle Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum des Datenschnitts dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben. Dieser Datenschnitt wurde im Clinical Study Report (CSR) für die Auswertung der Wirksamkeit verwendet.
- Finaler Datenschnitt: Dieser prädefinierte Datenschnitt beinhaltet die finale Datenbank. Im CSR wurde dieser Datenschnitt zur Auswertung der Sicherheit verwendet.

Für sämtliche Analysen der Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit in diesem Dossier wird der Zusatznutzen auf Basis des finalen Datenschnitts abgeleitet.

Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers jeweils zwei Datenschnitte vor:

- Woche 16 (Measure-Up 1 zum 16. April 2020, Measure-Up 2 zum 14. Mai 2020 und AD-Up zum 10. April 2020): Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt, als der letzte Patient die Visite zu Woche 16 absolviert hatte. Für alle weiteren Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum der Visite des letzten Patienten dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben. Anschließend an Woche 16 wurden alle Patienten mit Upadacitinib (Measure-Up 1 und Measure-Up 2) bzw. Upadacitinib + TCS (AD-Up) behandelt.
- Woche 52 (Measure-Up 1 zum 21. Dezember 2020, Measure-Up 2 zum 15. Januar 2021 und AD-Up zum 18. Dezember 2020): Dieser für den CSR herangezogene Datenschnitt wurde durchgeführt, als der letzte Patient die Visite zu Woche 52 absolviert hatte. Für alle weiteren Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum der Visite des letzten Patienten dokumentiert.

Als Datenschnitt für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird jeweils der Datenschnitt zu Woche 16 dargestellt, da die betreffenden Studien bis zu diesem Zeitpunkt placebokontrolliert waren. Anschließend an Woche 16 wurden alle Patienten dieser Studien mit Upadacitinib (Measure-Up 1 und Measure-Up 2) bzw. Upadacitinib + TCS (AD-Up) behandelt.

Analysezeitpunkt

Heads-Up

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit der Analysezeitpunkt zu Woche 24 dargestellt. Da es sich bei der AD um eine Erkrankung mit chronischem Verlauf handelt, ist die Erfassung der Nachhaltigkeit der Effekte im Vergleich zur ZVT von wesentlicher Bedeutung. Daher wird für die Analyse der letztverfügbare Zeitpunkt (Woche 24) gewählt, der einen verblindeten, aktiven Vergleich ermöglicht.

Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden im vorliegenden Dossier ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit der Analysezeitpunkt zu Woche 16 dargestellt, um einen Vergleich gegenüber dem Kontrollarm zu zeigen. Da die drei Studien keinen direkten Vergleich gegenüber einer ZVT abbilden, wird die Ableitung eines Zusatznutzens nicht anhand dieser Studien sondern anhand der Studie Heads-Up durchgeführt.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Heads-Up

Für die Ableitung des Zusatznutzens der binären Endpunkte zur Morbidität wurden im vorliegenden Dossier fehlende Werte mit einer modifizierten Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19 (Non-Responder-Imputation while incorporating MI to handle missing data due to COVID-19, NRI-C)-Analyse ersetzt:

- Patienten mit fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder logistischen Einschränkungen aufgrund von COVID-19 wurden wie im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie prädefiniert mit einer MI ersetzt.
- Patienten mit fehlenden Werten, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten, wurden wie im SAP der Studie prädefiniert mit einer Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt.
- Ebenso wurden Patienten, die eine systemischen Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhielten, wie im SAP der Studie prädefiniert mit einer NRI ersetzt. Für diese Patienten kann davon ausgegangen werden, dass ein schlechtes Ansprechen zum Einsatz einer Rescue-Therapie geführt hat und diese Patienten daher als Non-Responder angesehen werden können.

- Patienten, die eine topische Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) erhielten, wurden im Gegensatz zu der im SAP präspezifizierten NRI-C-Analyse nicht mit einer NRI ersetzt. Es gingen die tatsächlichen Werte dieser Patienten in die Analyse ein. Grund hierfür ist, dass die Verwendung von topischer Therapie nicht als Rescue-Therapie angesehen wird, sondern vielmehr als Wechsel der Hintergrundtherapie. Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab sind jeweils als Monotherapie oder ggf. in Kombination mit topischen Therapien zugelassen. Patienten in der Studie, die eine topische Rescue-Therapie (Änderung der Hintergrundtherapie) erhalten haben, wurden weiter mit der Studienmedikation behandelt. Es fand also ein Wechsel bzw. Hinzufügen der Hintergrundtherapie statt. Somit stellt der Erhalt einer topischen Therapie im Rahmen der im Dossier dargestellten Analysen einen Teil der Therapieanpassung dar.
- Ausnahme von den oben genannten Regeln bilden Patienten mit fehlender Visite, die sowohl vor als auch nach dieser Visite ein Ansprechen zeigten. Diese wurden für die fehlende Visite als Responder eingestuft.

Bei der MI werden fehlende Werte unter der Annahme zufällig fehlender Werte (Missing at Random, MAR) basierend auf den tatsächlich beobachteten Werten durch plausible Werte ersetzt, die eine Zufallsstichprobe der fehlenden Werte darstellen. Vor dem Imputationsschritt wird der Datensatz mittels Markov Chain Monte Carlo (MCMC) so erweitert, dass die fehlenden Werte einem monotonen Muster folgen. Das Imputationsmodell enthält die Behandlungsgruppe, die Werte von vIGA-AD und Geschlecht sowie beobachtete Werte zu Baseline und zu allen geplanten Visiten. Für binäre Endpunkte werden fehlende Werte mittels logistischer Regression unter Verwendung des oben beschriebenen Imputationsmodells ersetzt. Für die Responder-Analysen wird das jeweilige Responsekriterium auf den imputierten Wert angewendet. Für den Fall, dass bei der Imputation die Spannweite des jeweiligen Endpunktes unter- bzw. überschritten wird, wird der ersetzte Wert auf das Minimum bzw. das Maximum der Spannweite des jeweiligen Endpunktes gesetzt. Um die Unsicherheit über den fehlenden Wert zu adressieren, wird bei der MI jeder fehlende Wert durch eine vorher festgelegte fixe Anzahl an imputierten Werten ersetzt und damit der Einfluss zufälliger Effekte entsprechend minimiert. Auf diese Weise werden 30 vervollständigte Datensätze erzeugt, die jeweils separat entsprechend den in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden analysiert werden. Die Ergebnisse der Einzelanalysen werden anschließend mit der Methode nach Rubin aggregiert, um einen Effektschätzer mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) und p-Wert zu erhalten. Die durch die MI erhaltene Anzahl an Respondern wird gerundet dargestellt, die Prozentangabe wird dabei basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Respondern berechnet und dargestellt.

Im Rahmen der ergänzenden stetigen Analyse wird keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) adressiert. Alle erfassten Werte werden in der Analyse berücksichtigt mit Ausnahme von Werten nach Erhalt einer systemischen Rescue-Therapie oder einer Phototherapie als Rescue-Therapie. Werte nach einer topischen Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) werden im Gegensatz zu der im SAP präspezifizierten Analyse nicht als fehlende Werte betrachtet. Grund hierfür ist, dass die Verwendung von topischer Therapie nicht

als Rescue-Therapie angesehen wird, sondern vielmehr als Wechsel der Hintergrundtherapie. Somit stellt der Erhalt einer topischen Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) im Rahmen der im Dossier dargestellten Analysen einen Teil der Therapieanpassung dar.

Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Das Vorgehen bzgl. der Imputation und des Umgangs mit fehlenden Werten entspricht dem Vorgehen in der Studie Heads-Up.

Statistische Methoden

Heads-Up

Als Hauptanalyse der binären Endpunkte zur Morbidität werden Responder-Analysen unter Verwendung der modifizierten NRI-C-Analyse zur Ersetzung fehlender Werte herangezogen. Diese Analyse wird im Folgenden als „Hauptanalyse (Responder-Analyse)“ bezeichnet. Zusätzlich zu der Hauptanalyse (Responder-Analyse) wird für die Endpunkte zur Morbidität eine ergänzende Analyse stetiger Endpunkte dargestellt. Diese Analyse wird im Folgenden als „ergänzende stetige Analyse“ bezeichnet. Ergänzend zu der Hauptanalyse (Responder-Analyse) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wobei fehlende Werte mittels MI ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Hauptanalyse (Responder-Analyse) der binären Endpunkte zur Morbidität basiert auf einem generalisierten linearen Modell (GLM) mit der Behandlung und dem präspezifizierten Hauptstratifizierungsfaktor vIGA-AD (moderat [3] versus schwer [4]) als Kovariablen, wobei die Adjustierung für den Stratifizierungsfaktor auch im SAP vorgesehen ist. Die Ersetzung fehlender Werte erfolgte für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) mittels modifizierter NRI-C-Analyse. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde das RR, das Odds-Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-KI und p-Wert als Effektmaß berechnet. Für das RR wurde der Log-Link verwendet, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Link-Funktion. Aufgrund ähnlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass diese Effektmaße geeignet sind. Für die Bewertung des Behandlungseffekts im Rahmen der Zusatznutzenableitung wird das RR herangezogen.

Auch für stetige Endpunkte zur Morbidität werden Responder-Analysen vorgelegt, soweit ein adäquates Responsekriterium vorliegt. Alle Responder-Analysen werden gemäß der beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt.

Als ergänzende stetige Analyse zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen) wird für die stetigen Endpunkte zur Morbidität zusätzlich mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Hauptstratifizierungsfaktor vIGA-AD (moderat [3] versus schwer [4]) als Kovariablen die Mittelwertdifferenz (MWD) als Effektmaß berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Alle erfassten Werte werden in der Analyse berücksichtigt mit Ausnahme von Werten nach Erhalt einer systemischen Rescue-Therapie oder einer Phototherapie als Rescue-Therapie. Werte nach einer topischen Rescue-Therapie

(Änderung Hintergrundtherapie) werden im Gegensatz zu der im SAP präspezifizierten Analyse nicht als fehlende Werte betrachtet. Als Effektmaß wird die Differenz der Least-Squares-Mittelwerte herangezogen, die auf dem Overall-Schätzer aus dem MMRM beruht und alle Werte bis zum jeweiligen Analysezeitpunkt berücksichtigt. Liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor, wird zusätzlich Hedges' g basierend auf den adjustierten Schätzern berechnet, um anhand der standardisierten MWD die Relevanz des Effekts zu bewerten.

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden für die Studie Heads-Up basierend auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable das RR, das OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI und p-Wert als Effektmaße berechnet. Für das RR wird der Log-Link verwendet, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Link-Funktion. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde, wird für die Berechnung der Effektmaße eine Nullzellenkorrektur vorgenommen, indem zu allen Zellen eine Addition von 0,5 vorgenommen wird.

Die Auswertung der Endpunkte zur Morbidität erfolgt anhand aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition der ITT-Population. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets.

Alle Tabellen in Anhang 4-G enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit N, sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responder-Analysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wurde SAS[®] V9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wurde nicht vom Standardverfahren abgewichen.

Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Die statistische Auswertung der Hauptanalyse (Responder-Analyse) sowie der ergänzenden stetigen Analyse erfolgt analog zu der Auswertung in der Studie Heads-Up, mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM bzw. MMRM aufgenommen wird.

Auch die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen wird.

Die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. Aus diesem Grund erfolgt die Auswertung der Endpunkte zur Morbidität anhand aller randomisierten, behandelten jugendlichen Patienten ($\geq 12 - < 18$ Jahre) entsprechend der

zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition der ITT_M-Population (ITT-Population der Hauptstudie), eingeschränkt auf die zulassungskonforme Population, d. h. alle jugendlichen Patienten des 15 mg Upadacitinib-Arms und des Placebo-Arms (für die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2) bzw. alle jugendlichen Patienten des 15 mg Upadacitinib + TCS-Arms und des Placebo + TCS-Arms (für die Studie AD-Up).

Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten jugendlichen Patienten ($\geq 12 - < 18$ Jahre) entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets, eingeschränkt auf die zulassungskonforme Population, d. h. alle jugendlichen Patienten des 15 mg Upadacitinib-Arms und des Placebo-Arms (für die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2) bzw. alle jugendlichen Patienten des 15 mg Upadacitinib + TCS-Arms und des Placebo + TCS-Arms (für die Studie AD-Up).

Da die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up keinen direkten Vergleich gegenüber der ZVT abbilden und mit der Studie Heads-Up eine direktvergleichende RCT gegenüber der ZVT für erwachsene Patienten vorliegt, werden die Ergebnisse für erwachsene Patienten aus diesen Studien ausschließlich in Anhang 4-G (Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2; Ergebnisse der Studie AD-Up) sowie in den Zusatzanalysen (Ergebnisse der Einzelstudien Measure-Up 1 und Measure-Up 2) (13) berichtet.

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

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.

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. 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.

Für jugendliche Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen insgesamt drei relevante ergänzende Studien vor, die zur Prüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten dargestellt werden und potenziell für eine Meta-Analyse infrage kommen. Im Folgenden werden die Kriterien Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte hinsichtlich der klinischen Homogenität geprüft:

Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst entschieden werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen. Auch sollten die Studien bezüglich der Studiendesigns, Patientenpopulation, Intervention und der zu kombinierenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen sein.

Die für jugendliche Patienten zugrundeliegenden zulassungsrelevanten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sind Replikationsstudien und basieren auf identischen Studienprotokollen,

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.

haben gleiche Ein- und Ausschlusskriterien und eine gleiche Operationalisierung der Endpunkte. Hinsichtlich der Fragestellung und Intervention sind die Studien ebenso identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) im Vergleich zu Placebo untersuchten. Bezüglich der Patientenpopulation schlossen beide Studien Patienten ≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD ein, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Aufgrund der Einschlusskriterien in den Studien (siehe Abschnitt 4.2.1) wurde im Rahmen des vorliegenden Dossiers in beiden Studien eine entsprechende Teilpopulation der Studienpopulation gebildet (Vergleich von Upadacitinib 15 mg gegenüber Placebo bei jugendlichen Patienten [≥ 12 – < 18 Jahre] mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen). Somit ist davon auszugehen, dass beide Studien auch hinsichtlich der Patientenpopulation homogen sind. Um dies zu untersuchen, wurden für die oben beschriebene Subpopulation sowohl die demografischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die Vorbehandlungen, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt und es wurde auf Unterschiede zwischen den beiden Studien in den einzelnen Merkmalen eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studie AD-Up ist ebenfalls eine zulassungsrelevante Studie für jugendliche Patienten. Diese untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) in Kombination mit TCS im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS. Die Studie AD-Up unterscheidet sich aufgrund der Hintergrundtherapie mit TCS hinsichtlich der Intervention von den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2. Aus diesem Grund wurde die Studie AD-Up nicht in eine Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 eingeschlossen.

Methodik der Meta-Analysen

Für das vorliegende Dossier wurden die Daten der beiden Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 kombiniert analysiert. Hierfür wurde eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) wie im Methodenpapier 6.0 des IQWiG beschrieben verwendet (42), d. h. die Daten wurden auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen oder zufälligen Effekten analysiert, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit einging.

Für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) wurden GLM mit Behandlung, Studie und vIGA-AD als Kovariablen verwendet. Für die ergänzende stetige Analyse wurden MMRM-Analysen verwendet. Das MMRM schloss Behandlungsgruppe, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte ein sowie den zugehörigen Baseline-Wert, die Studie und den vIGA-AD als Kovariablen. Für die Analyse der UE wurden GLM mit Behandlung und Studie als Kovariablen verwendet.

Da die relevanten Studien identische Protokolle hatten, sind, aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität auszuschließen. Um die Heterogenität zwischen den Studien dennoch beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet, falls dieser statistisch signifikant ist. Andernfalls wird der Interaktionstest in Anhang 4-G berichtet. Für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) und die

Analyse der UE wurde zur Berechnung des Heterogenitätstests der Interaktionsterm aus Studie und Behandlung zusätzlich in das jeweilige GLM aufgenommen und der p-Wert dieser Interaktion berichtet. Für die ergänzenden stetigen Analysen wurde der Heterogenitätstest basierend auf der Cochrane's Q-Statistik berechnet.

Im Folgenden wurden IPD-Meta-Analysen mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (42).

Die Analyse aller Endpunkte wird für die Einzelstudien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13). Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse werden für jugendliche Patienten in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet. Bei einer signifikanten Heterogenität ($p < 0,05$) werden nur Einzelergebnisse der Studien ohne die gepoolten Analysen interpretiert.

Von der Cochrane Collaboration werden IPD-Meta-Analysen als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (43). Auch das IQWiG gibt an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben (42). Anders als in der Meta-Analyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2) wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet. Um aber die Ergebnisse zu visualisieren, werden für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) der Endpunkte zur Morbidität und für die Gesamtraten der UE die Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest-Plots dargestellt. Diese sind in Anhang 4-G berichtet.

Für erwachsene Patienten werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ausschließlich in Anhang 4-G berichtet. Grund hierfür ist, dass die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 keinen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT ermöglichen und mit der Studie Heads-Up eine direkt vergleichende Studie im entsprechenden Anwendungsgebiet für die zu betrachtende Patientenpopulation 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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In dem vorliegenden Dossier wurden für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) der Endpunkte zur Morbidität Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um bestehende Unsicherheiten in den Ergebnissen adäquat zu adressieren.

Heads-Up

Da zum Hauptanalysezeitpunkt zu Woche 24 für die Endpunkte Hautbild (EASI und BSA), Juckreiz (WP-NRS) und Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) Anteile fehlender Werte von knapp 10 % vorliegen (siehe Anhang 4-G), wurden Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses dieser fehlenden Werte durchgeführt. Die im Folgenden beschriebenen Sensitivitätsanalysen wurden für alle Hauptanalysen (Responder-Analysen) durchgeführt und sind in Anhang 4-G zu finden. Fehlende Werte, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten, wurden neben der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Hauptanalyse für die Sensitivitätsanalysen anhand von MI-Verfahren ersetzt. Fehlende Werte bzw. zu ersetzende Werte anderer Ursache wurden dagegen analog zur Hauptanalyse (Responder-Analyse) ersetzt, da nur sehr wenige dieser Werte vorlagen und daher das Verzerrungspotenzial durch diese Werte gering ist (siehe Anhang 4-G). Außerdem kann bei alleiniger Änderung der Imputationsmethode für fehlende Werte, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten, der Einfluss der geänderten Methode klarer abgeschätzt werden.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Für die Sensitivitätsanalysen der Hauptanalysen (Responder-Analysen) zur Morbidität wurden im vorliegenden Dossier fehlende Werte folgendermaßen ersetzt:

- Patienten mit fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder logistischen Einschränkungen aufgrund von COVID-19 wurden mit einer MI ersetzt (entsprechend der Hauptanalyse [Responder-Analyse]).
- Patienten mit fehlenden Werten, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten, wurden im Gegensatz zu der Hauptanalyse (Responder-Analyse) mit einer MI ersetzt und nicht mit NRI.
- Patienten, die eine systemischen Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhielten, wurden mit einer NRI ersetzt (entsprechend der Hauptanalyse [Responder-Analyse]).
- Patienten, die eine topische Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) erhielten, wurden nicht mit einer NRI ersetzt. Es gingen die tatsächlichen Werte dieser Patienten in die Analyse ein (entsprechend der Hauptanalyse [Responder-Analyse]).

- Ausnahme von den oben genannten Regeln bilden Patienten mit fehlender Visite, die sowohl vor als auch nach dieser Visite ein Ansprechen zeigten. Diese wurden für die fehlende Visite als Responder eingestuft (entsprechend der Hauptanalyse [Responder-Analyse]).

Statistische Methoden

Ansonsten erfolgten die Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen entsprechend den Hauptanalysen (Responder-Analysen) wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Da für die Endpunkte Hautbild (EASI und BSA), Juckreiz (WP-NRS) und Symptomatik (PGIS) höhere Anteile fehlender Werte vorliegen, wurden Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses dieser fehlenden Werte analog zum Vorgehen in der Studie Heads-Up durchgeführt. Diese sind für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie für die Studie AD-Up in Anhang 4-G zu finden.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgabe des IQWiG wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind. Andernfalls wurde wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (42) werden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht. Laut Definition des IQWiG liegt eine Effektmodifikation vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $< 0,05$ aufzeigt. In diesem Fall werden Subgruppenanalysen durchgeführt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert. Ist der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$, wird keine Effektmodifikation angenommen und es werden keine entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Die Interaktionen wurden basierend auf dem Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in dem entsprechenden statistischen Modell (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt.

Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (44, 45):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-5 dargestellten Faktoren wurden für die Subgruppenanalysen der Studie Heads-Up herangezogen. Die Wahl der Trennpunkte basierte dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie Heads-Up.

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung der Studie Heads-Up

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe ^a	Subgruppen-Kategorien im Dossier
Alter zu Studienbeginn	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • < 40 Jahre • ≥ 40 Jahre^b
Geschlecht	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich
geografische Region	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • US/Puerto Rico/Kanada • andere
Abstammung	kategorial	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • asiatisch • andere^c
BMI	kategorial	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • normal: < 25 kg/m² • übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m² • adipös: ≥ 30 kg/m²
Baseline-vIGA-AD	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • 3 (moderat) • 4 (schwer)
Baseline-EASI	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • < Median • ≥ Median
Baseline-hsCRP	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • < Median • ≥ Median

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe ^a	Subgruppen-Kategorien im Dossier
Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie	binär	präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
<p>a: Subgruppenanalysen sind in der Studie Heads-Up nur für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 präspezifiziert. b: Für das Merkmal Alter wurden gemäß SAP die Subgruppen $\geq 40 - \leq 65$ Jahre und ≥ 65 Jahre zusammengelegt, da in der Subgruppe ≥ 65 Jahre weniger als 10 % der Patienten waren. c: Für das Merkmal Abstammung wurden gemäß SAP die Subgruppen schwarz oder afroamerikanisch und andere zusammengelegt, da in der Subgruppe schwarz oder afroamerikanisch weniger als 10 % der Patienten waren. BMI: Body Mass Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; SAP: statistischer Analyseplan; US: United States; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>			

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal geografische Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Auf die Darstellung der Subgruppenanalyse nach Gewicht wird verzichtet, da diese bereits durch die Subgruppenanalyse nach BMI abgedeckt ist.

Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte zur Morbidität für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und für die Endpunkte zur Verträglichkeit dargestellt und basieren auf den gleichen Modellen wie die Analyse der Gesamtpopulation, wobei diese nicht auf den Stratifizierungsfaktor adjustiert wurden. Für die ergänzenden stetigen Analysen sowie die Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die häufigsten UE nach SOC und PT werden nur dann Subgruppenanalysen berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Für die schweren UESI, nicht schweren UESI und schwerwiegenden UESI werden nur dann Subgruppenanalysen berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Alle Subgruppenergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Measure-Up 1 (M16-045) (NCT03569293)	ja	ja	laufend	Periode 1: 16 Wochen Periode 2: 244 Wochen	Upadacitinib 15 mg QD Upadacitinib 30 mg QD Placebo (nur Periode 1) ^a
Measure-Up 2 (M18-891) (NCT03607422)	ja	ja	laufend	Periode 1: 16 Wochen Periode 2: 244 Wochen	Upadacitinib 15 mg QD Upadacitinib 30 mg QD Placebo (nur Periode 1) ^a
AD-Up (M16-047) (NCT03568318)	ja	ja	laufend	Periode 1: 16 Wochen Periode 2: 244 Wochen	Upadacitinib 15 mg QD + TCS Upadacitinib 30 mg QD + TCS Placebo + TCS (nur Periode 1) ^a
Heads-Up (M16-046) (NCT03738397)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Upadacitinib 30 mg QD + Placebo Dupilumab 300 mg eow + Placebo
Rising-Up (M17-377) (NCT03661138)	nein	ja	laufend	Periode 1: 16 Wochen Periode 2: 144 Wochen	Upadacitinib 15 mg QD + TCS Upadacitinib 30 mg QD + TCS Placebo + TCS (nur Periode 1) ^a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
M16-048 (NCT02925117)	nein	ja	abgeschlossen	Periode 1: 16 Wochen Periode 2: 72 Wochen	Upadacitinib 7,5 mg QD Upadacitinib 15 mg QD Upadacitinib 30 mg QD Placebo
M20-412 (NCT04666675)	nein	ja	zurückgezogen	52 Wochen	Upadacitinib 15 mg QD Upadacitinib 30 mg QD Placebo (nur Periode 1) ^a
<p>a: Placebo-Arm nur in Periode 1. Patienten im Placebo-Arm wechselten nach 16 Wochen in die Upadacitinib-Arme.</p> <p>eow: every other week; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Kortikosteroide</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 24. Juni 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Rising-Up (M17-377) (NCT03661138)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
M16-048 (NCT02925117)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
M20-412 (NCT04666675)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert); die Studie wurde vor dem Einschluss von Patienten zurückgezogen
<p>Anmerkung: Die placebokontrollierten RCT Measure-Up 1 (NCT03569293), Measure-Up 2 (NCT03607422) und AD-Up (NCT03568318) wurden in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche zwar formal wegen falscher ZVT ausgeschlossen, aber entsprechend dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA dennoch ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

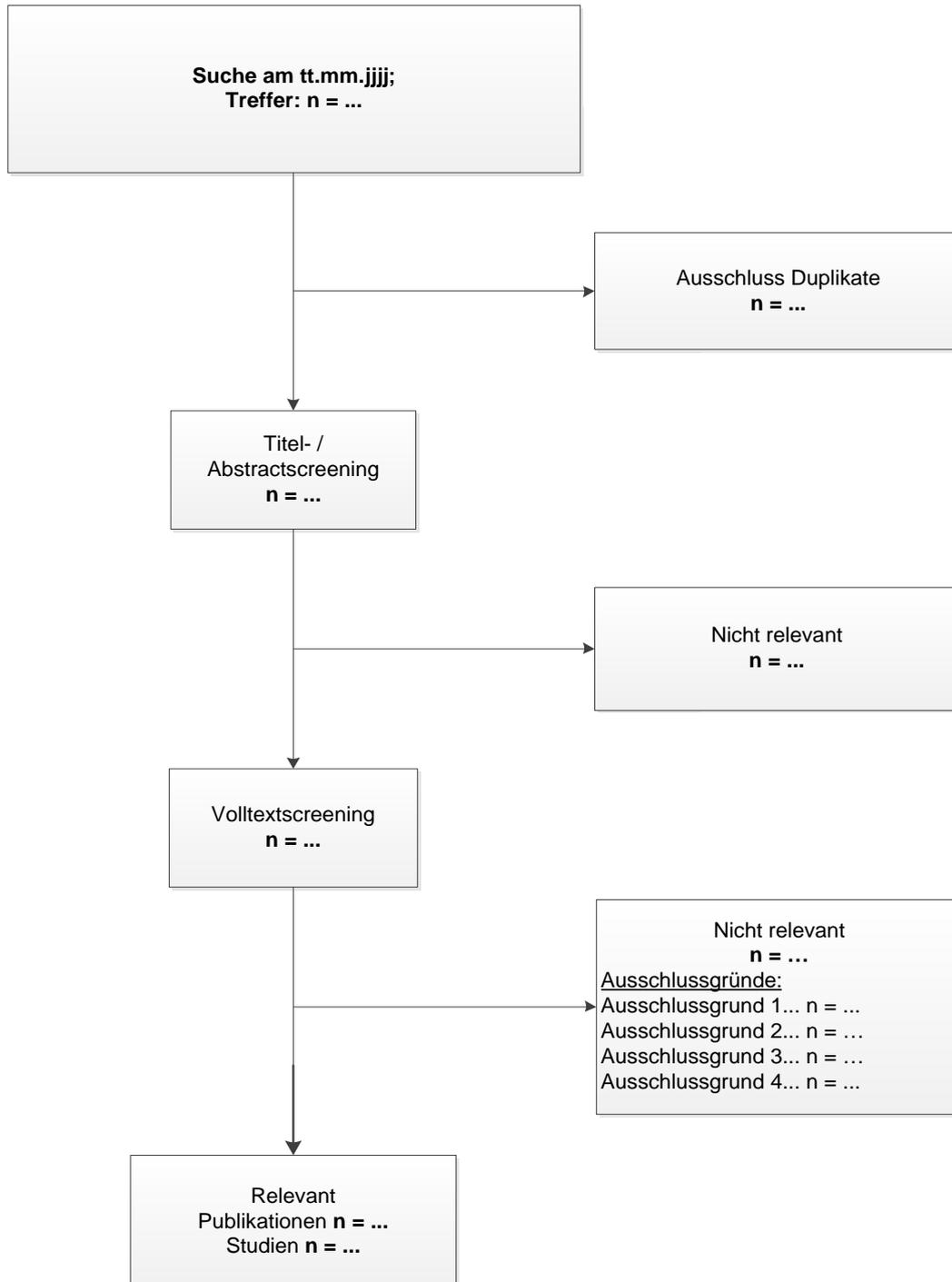
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



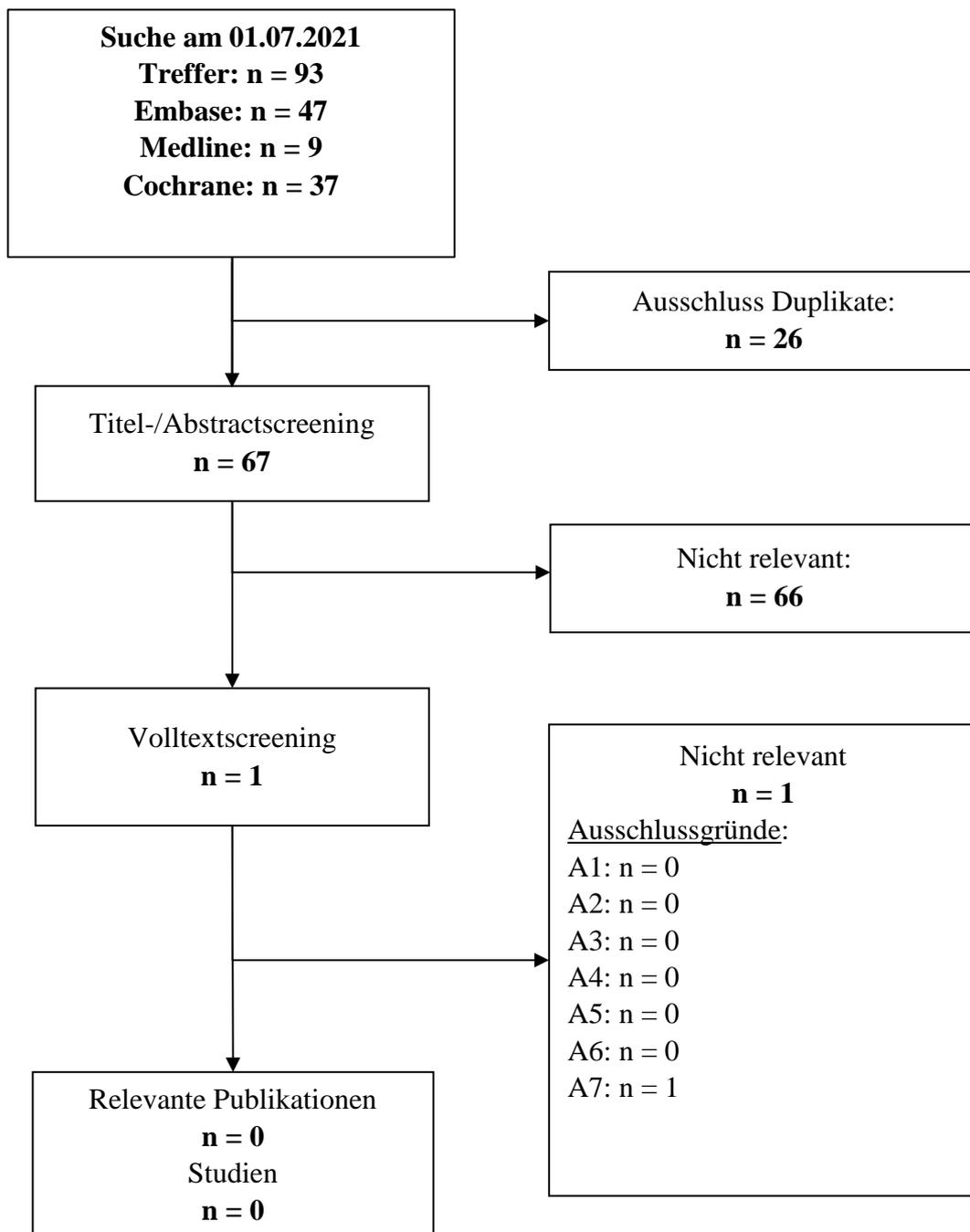


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Upadacitinib in der Indikation AD fand am 01. Juli 2021 statt und erzielte insgesamt 93 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 26) verblieben 67 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden

66 Publikationen als nicht relevant eingestuft, während 1 Artikel als Volltext geprüft wurde. Dieser Artikel wurde aufgrund unzutreffenden Publikationstyps ausgeschlossen (Abbildung 1).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

In der Zwischenzeit wurde nach Abschluss der Recherche die Studienpublikation zur Studie Heads-Up publiziert (46).

Für die - den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch gemäß - zur Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie AD-Up liegt jeweils eine Publikation vor (47, 48).

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 4-6) 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 4-8: 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)
Heads-Up (M16-046)	Clinicaltrials.gov (NCT03738397) (49) EudraCT (2018-002264-57) (50) ICTRP (NCT03738397) (51, 52)	ja	nein	abgeschlossen
<p>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.</p> <p>Anmerkung: Die placebokontrollierten RCT Measure-Up 1 (NCT03569293), Measure-Up 2 (NCT03607422) und AD-Up (NCT03568318) wurden in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche zwar formal wegen falscher ZVT ausgeschlossen, aber entsprechend dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA dennoch ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Für die Zielpopulation von Upadacitinib ergab die Studienregistersuche eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT Dupilumab erlaubt: die Studie Heads-Up (M16-046).

Die placebokontrollierten RCT Measure-Up 1 (NCT03569293), Measure-Up 2 (NCT03607422) und AD-Up (NCT03568318) wurden in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche zwar anhand der Selektionskriterien formal ausgeschlossen, aber entsprechend dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur Prüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten dennoch ergänzend dargestellt (3).

Neben der Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP wurde eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIce sowie im Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suche in den Ergebnisdatenbanken wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIce und der EMA ergab keine relevanten Treffer.

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

Stand der Recherche ist der 06. Juli 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde auf die Studie eingeschränkt, die bereits an anderer Stelle identifiziert wurde.

Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder –ergebnissen der genannten Studie gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 06. Juli 2021.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert (ergänzend dargestellt)						
Measure-Up 1 (M16-045)	ja	ja	nein	ja (53)	ja (54-56)	ja (47)
Measure-Up 2 (M18-891)	ja	ja	nein	ja (57)	ja (58-60)	ja (47)
AD-Up (M16-047)	ja	ja	nein	ja (61)	ja (62-65)	ja (48)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Heads-Up (M16-046)	nein	ja	nein	ja (66)	ja (49-52)	ja (46)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Zielpopulation von Upadacitinib wurde mit der Studie Heads-Up eine direktvergleichende Studie gegen die ZVT Dupilumab identifiziert. Zusätzlich werden – den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch gemäß – die den Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassungseinreichung für jugendliche Patienten vorgelegten Ergebnisse im Dossier dargestellt (3). Diese randomisierten, placebokontrollierten Studien (Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up) werden als ergänzende Evidenz zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen auf jugendliche Patienten dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: 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
Heads-Up	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Upadacitinib 30 mg QD (n = 348) Dupilumab 600 mg zu Baseline, gefolgt von Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen (n = 344)	Screening: 35 Tage Behandlung: Doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen Studiendauer: 02/2019 – 12/2020 Datenschnitt: Finaler Datenschnitt	International (Australien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hautbild (EASI und BSA) • Juckreiz (WP-NRS) • Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) • Verträglichkeit
Measure- Up 1 ^a	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Upadacitinib 15 mg QD (Gesamtstudie: n = 281, davon jugendliche Patienten: n = 42) Upadacitinib 30 mg QD (Gesamtstudie: n = 285, davon jugendliche Patienten: n = 42) Placebo bis Woche 16 (Gesamtstudie: n = 281, davon	Screening: 35 Tage Behandlung: Doppelblinde Behandlungsphase von 16 Wochen Verblindete Verlängerungsphase bis zu Woche 260 Follow-up: 30 Tage Studiendauer: 08/2018 – laufend	International (Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, China, Kolumbien, Kroatien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Malaysia, Neuseeland, Rumänien, Russland, Schweiz, Türkei, Ukraine,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 Anteil an Patienten mit einem vIGA-AD von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten von Baseline zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte^b:</u>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			jugendliche Patienten: n = 40), danach Wechsel auf Upadacitinib 15 mg QD oder 30 mg QD	1. Datenschnitt: 13.04.2020 (16 Wochen) 2. Datenschnitt: 21.12.2020 (52 Wochen)	Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten [einschließlich Puerto Rico])	<ul style="list-style-type: none"> • Hautbild (EASI und BSA) • Juckreiz (WP-NRS) • PGIS • Verträglichkeit
Measure-Up 2 ^a	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Upadacitinib 15 mg QD (Gesamtstudie: n = 276, davon jugendliche Patienten: n = 33) Upadacitinib 30 mg QD (Gesamtstudie: n = 282, davon jugendliche Patienten: n = 35) Placebo bis Woche 16 (Gesamtstudie: n = 278, davon jugendliche Patienten: n = 36), danach Wechsel auf Upadacitinib 15 mg QD oder 30 mg QD	Screening: 35 Tage Behandlung: Doppelblinde Behandlungsphase von 16 Wochen Verblindete Verlängerungsphase bis zu Woche 260 Follow-up: 30 Tage Studiendauer: 07/2018 – laufend 1. Datenschnitt: 08.05.2020 (16 Wochen) 2. Datenschnitt: 15.01.2021 (52 Wochen)	International (Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Korea, Niederlande, Neuseeland, Portugal, Singapur, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 Anteil an Patienten mit einem vIGA-AD von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten von Baseline zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte^b:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hautbild (EASI und BSA) • Juckreiz (WP-NRS) • PGIS • Verträglichkeit
AD-Up ^a	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische,	jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit	Upadacitinib 15 mg QD + TCS (Gesamtstudie: n = 300, davon	Screening: 35 Tage Behandlung: Doppelblinde Behandlungsphase von 16 Wochen	International (Australien, Belgien, China [inkl. Hong Kong], Deutschland, Frankreich,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	placebokontrollierte Phase-III-Studie	mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen	jugendliche Patienten: n = 39) Upadacitinib 30 mg QD + TCS (Gesamtstudie: n = 297, davon jugendliche Patienten: n = 37) Placebo + TCS bis Woche 16 (Gesamtstudie: n = 304, davon jugendliche Patienten: n = 40), danach Wechsel auf Upadacitinib + TCS 15 mg QD oder 30 mg QD	Verblindete Verlängerungsphase bis zu Woche 260 Follow-up: 30 Tage Studiendauer: 08/2018 – laufend 1. Datenschnitt: 10.04.2020 (16 Wochen) 2. Datenschnitt: 18.12.2020 (52 Wochen)	Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten [inkl. Puerto Rico])	Anteil an Patienten mit einem vIGA-AD von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten von Baseline zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte^b:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hautbild (EASI und BSA) • Juckreiz (WP-NRS) • PGIS • Verträglichkeit
<p>a: Die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie werden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>b: Für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden nur Endpunkte dargestellt, die auch für die Studie Heads-Up vorliegen, um die Voraussetzungen des Evidenztransfers überprüfen zu können.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleichstherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Heads-Up	Upadacitinib 30 mg p.o. QD + Placebo zu Dupilumab s.c. (zwei Injektionen zu Baseline, danach eine Injektion alle 2 Wochen)	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD + Dupilumab 600 mg s.c. zu Baseline, gefolgt von Dupilumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Wash-out-Phase: Vier Wochen vor der Randomisierung durfte keine systemische Therapie gegen AD und eine Woche vor Randomisierung durfte keine topische Therapie gegen AD verwendet werden. • Begleitmedikation: Beginnend mit der Screening-Visite mussten die Patienten mindestens 7 Tage vor Baseline und während der gesamten Behandlungsdauer zweimal täglich feuchtigkeitsspendende Emollentien verwenden. • Im Interventions- und Vergleichsarm erhielten Patienten eine Rescue-Therapie, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes notwendig war. Der erste Schritt der Rescue-Therapie sollte auf topische Therapie^a (Änderung Hintergrundtherapie) beschränkt werden. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens 7 Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten^b.

Studie	Intervention	Vergleichstherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ^c	Upadacitinib 15 mg ^d oder 30 mg p.o. QD	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD	<ul style="list-style-type: none"> • Wash-out-Phase: Vier Wochen vor der Randomisierung durfte keine systemische Therapie gegen AD und eine Woche vor Randomisierung durfte keine topische Therapie gegen AD verwendet werden. • Begleitmedikation: Beginnend mit der Screening-Visite mussten die Patienten mindestens 7 Tage vor Baseline bis Woche 16 zweimal täglich feuchtigkeitsspendende Emollientien verwenden. Ab der Visite zu Woche 16 oder nach dem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation konnten Emollientien nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. • Im Interventions- und Vergleichsarm erhielten Patienten ab Woche 4 eine Rescue-Therapie, wenn dies medizinisch erforderlich war und folgende Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 4 bis Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Baseline ○ Nach Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % zu jeglicher Visite im Vergleich zu Baseline • Der erste Schritt der Rescue-Therapie sollte auf topische Therapie^e (Änderung Hintergrundtherapie) beschränkt werden. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie^f sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens 7 Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten. Beginnend zu Woche 16 konnte die begleitende Behandlung mit topischer Medikation nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen, die topische Behandlung wurde dann nicht mehr als Rescue-Therapie angesehen.

Studie	Intervention	Vergleichstherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AD-Up ^c	Upadacitinib 15 mg ^d oder 30 mg p.o. QD + TCS	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD + TCS	<ul style="list-style-type: none"> • Wash-out-Phase: Vier Wochen vor der Randomisierung durfte keine systemische Therapie gegen AD und eine Woche vor Randomisierung durfte keine topische Therapie gegen AD verwendet werden. • Begleitmedikation: Beginnend mit der Screening-Visite mussten die Patienten mindestens 7 Tage vor Baseline bis Woche 52 zweimal täglich feuchtigkeitsspendende Emollientien verwenden. Ab der Visite zu Woche 52 oder nach dem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation konnten Emollientien nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. • Ab der Baseline-Visite bis Woche 52 mussten alle Patienten die Behandlung mit TCS und/oder TCI gemäß dem folgenden Step-down-Schema beginnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung von TCS mittlerer Potenz QD auf Bereiche mit aktiven Läsionen für maximal 3 aufeinanderfolgende Wochen. Niedrigpotente TCS oder TCI sollten auf Bereiche dünner Haut oder auf Bereiche, in denen mittlere TCS als unsicher gelten, QD angewendet werden. ○ Nachdem die Läsionen unter Kontrolle waren (klar oder fast klar) oder nach 3 aufeinanderfolgenden Wochen mittelstarker TCS QD, Wechsel auf niedrigstarke TCS (Behandlung 7 Tage QD, dann Stopp der Behandlung). Bei empfindlichen Hautstellen sind niedrigpotente TCS oder TCI zu reduzieren und zu stoppen. ○ Falls Läsionen zurückkehrten oder andauerten, Fortsetzung der Behandlung mit dem oben beschriebenen Step-down-Ansatz bis zur Auflösung der Läsion, solange es keine Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität gab.

Studie	Intervention	Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbereitung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten sollten auf Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität überwacht werden, und die Behandlung sollte gegebenenfalls abgebrochen oder beendet werden. Die topische Therapie konnte in Dauer und Wirksamkeit weiter eingeschränkt werden, wenn dies medizinisch sinnvoll war. ○ Zu oder nach Woche 4 konnten starke TCS oder systemische Therapien im Rahmen der Rescue-Therapie verabreicht werden. ○ Zu oder nach Woche 52 konnte nach Ermessen des Prüfarztes jede begleitende topische Medikation für AD verwendet werden. Die Verwendung war aber nicht mehr zwingend vorgeschrieben. ● Im Interventions- und Vergleichsarm erhielten Patienten ab Woche 4 eine Rescue-Therapie, wenn dies medizinisch erforderlich war und folgende Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 4 bis Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Baseline ○ Nach Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % zu jeglicher Visite im Vergleich zu Baseline ● Der erste Schritt der Rescue-Therapie sollte auf hoch- oder sehr hochpotente TCS^d (es sei denn, höher potente TCS wurden als unsicher angesehen) oder andere alternative topische AD-Behandlung beschränkt werden. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie^e sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens 7 Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten. Beginnend zu Woche 52 konnte die begleitende

Studie	Intervention	Vergleichstherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Behandlung mit topischer Medikation nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen, die topische Behandlung wurde dann nicht mehr als Rescue-Therapie angesehen.
<p>a: Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) konnten weiterhin die Studienmedikation erhalten.</p> <p>b: Patienten mit einer systemischen Rescue-Therapie oder Patienten, die eine Phototherapie als Rescue-Therapie benötigten, mussten die Studienmedikation vor Beginn der Rescue-Therapie absetzen.</p> <p>c: Die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden im Folgenden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten ($\geq 12 - < 18$ Jahre) zu prüfen.</p> <p>d: Für jugendliche Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ist gemäß FI eine Dosis von 15 mg p.o. einmal täglich zugelassen, daher werden für jugendliche Patienten nur Daten dieses Upadacitinib-Studienarms im Dossier betrachtet.</p> <p>e: Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) oder oralen Kortikosteroiden konnten weiterhin die Studienmedikation erhalten. Orale Kortikosteroide waren für die Routinebehandlung von AD nicht erlaubt. Falls orale Kortikosteroide eingesetzt werden mussten, beschränkte sich die Rescue-Therapie auf Prednison oder Prednisolon bis zu 1 mg/kg für höchstens 2 aufeinanderfolgende Wochen. Patienten, die unabhängig von der Kortikosteroid-Dosierung über mehr als 2 aufeinanderfolgende Wochen orale Kortikosteroide erhielten, sollten das Studienmedikament dauerhaft absetzen.</p> <p>f: Falls ein Patient eine Rescue-Therapie mit einem systemischen, nicht kortikosteroidalen Wirkstoff (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Dupilumab) oder mit einem injizierbaren oder parenteralen Kortikosteroid benötigte, sollte das Studienmedikament vor Beginn der Rescue-Therapie dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; FI: Fachinformation; p.o.: peroral; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; TCI topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide</p>			

Heads-Up

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Alter, Jahre		
MW (SD)	36,58 (14,61)	36,89 (14,09)
Alter, n (%)		
< 40 Jahre	228 (65,5)	226 (65,7)
40 – < 65 Jahre	102 (29,3)	101 (29,4)
≥ 65 Jahre	18 (5,2)	17 (4,9)

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Geschlecht, n (%)		
weiblich	165 (47,4)	150 (43,6)
männlich	183 (52,6)	194 (56,4)
Abstammung, n (%)		
weiß	235 (67,5)	244 (70,9)
schwarz oder afroamerikanisch	25 (7,2)	15 (4,4)
asiatisch	77 (22,1)	78 (22,7)
andere	11 (3,2)	7 (2,0)
geografische Region, n (%)		
US/Puerto Rico/Kanada	140 (40,2)	131 (38,1)
andere	208 (59,8)	213 (61,9)
Gewicht, kg		
MW (SD)	78,77 (22,28)	75,55 (18,39)
Gewicht, n (%)		
< Median (73,90 kg)	167 (48,0)	179 (52,0)
≥ Median (73,90 kg)	181 (52,0)	165 (48,0)
BMI, kg/m²		
n (fehlende)	347 (1)	344 (0)
MW (SD)	26,99 (6,53)	25,99 (5,72)
BMI, n (%)		
normal: < 25 kg/m ²	161 (46,4)	169 (49,1)
übergewichtig: 25 – < 30 kg/m ²	93 (26,8)	110 (32,0)
adipös: ≥ 30 kg/m ²	93 (26,8)	65 (18,9)
fehlende	1 (0,3)	0 (0,0)
Population: ITT-Population		
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; US: United States		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
EASI		
MW (SD)	30,75 (12,54)	28,81 (11,51)
Median	27,30	25,50
EASI, n (%)		
< Median (26,4)	165 (47,4)	180 (52,3)
≥ Median (26,4)	183 (52,6)	164 (47,7)
BSA, %		
MW (SD)	48,20 (23,96)	44,41 (22,83)
Median	42,00	40,00
vIGA-AD		
MW (SD)	3,50 (0,50)	3,50 (0,50)
vIGA-AD, n (%)		
moderat (3)	174 (50,0)	171 (49,7)
schwer (4)	174 (50,0)	173 (50,3)
hsCRP		
MW (SD)	4,83 (8,26)	3,43 (5,56)
hsCRP, n (%)		
< Median (1,745)	161 (46,3)	185 (53,8)
≥ Median (1,745)	187 (53,7)	159 (46,2)
WP-NRS		
n (fehlende)	346 (2)	342 (2)
MW (SD)	7,44 (1,56)	7,51 (1,68)
Median	7,50	7,71
WP-NRS, n (%)		
≤ 6	64 (18,5)	66 (19,3)
> 6	282 (81,5)	276 (80,7)
fehlende	2 (0,6)	2 (0,6)

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
HN-PGIS		
n (fehlende)	348 (0)	341 (3)
MW (SD)	3,79 (1,60)	3,95 (1,46)
Median	4,00	4,00
Dauer der Erkrankung seit Diagnose^a, Jahre		
MW (SD)	23,46 (14,72)	25,05 (14,79)
<p>a: Die Dauer der Erkrankung seit Diagnose ist definiert als (Tag der ersten Dosis der Studienmedikation – Tag der initialen Diagnose der AD + 1) / 365,25 Population: ITT-Population</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation für erwachsene Patienten – medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Vorbehandlung mit einer topischen Therapie, n (%)		
ja	334 (96,0)	327 (95,1)
nein	14 (4,0)	17 (4,9)
Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie, n (%)		
ja	180 (51,7)	175 (50,9)
nein	168 (48,3)	169 (49,1)
Vorbehandlung mit einer Phototherapie, n (%)		
ja	60 (17,2)	57 (16,6)
nein	288 (82,8)	287 (83,4)

Merkmal	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
jegliche allergische Komorbidität, n (%)		
ja	249 (71,6)	263 (76,5)
nein	99 (28,4)	81 (23,5)
Nahrungsmittelallergie, n (%)		
ja	110 (31,6)	122 (35,5)
nein	238 (68,4)	222 (64,5)
Asthma, n (%)		
ja	146 (42,0)	144 (41,9)
nein	202 (58,0)	200 (58,1)
allergische Rhinitis, n (%)		
ja	176 (50,6)	187 (54,4)
nein	172 (49,4)	157 (45,6)
eosinophile Ösophagitis, n (%)		
ja	0 (0,0)	1 (0,3)
nein	348 (100)	343 (99,7)
Nasenpolypen, n (%)		
ja	7 (2,0)	6 (1,7)
nein	341 (98,0)	338 (98,3)
Population: ITT-Population ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer (Wochen) für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Behandlungsdauer (Wochen)		
MW (SD)	23,21 (3,52)	22,91 (4,27)
Median	24,14	24,00
Min – Max	1,14 – 26,29	2,00 – 26,43

	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Population: ITT-Population Behandlungsdauer für die Studienmedikation ist definiert als (Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 1) / 7 im Upadacitinib-Arm bzw. (Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 14) / 7 im Dupilumab-Arm. ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Patientenstatus für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348 n (%)	Dupilumab N = 344 n (%)
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation^a	32 (9,2)	25 (7,3)
Primärer Abbruchgrund		
UE	10 (2,9)	4 (1,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	8 (2,3)	6 (1,7)
Lost to follow-up	4 (1,1)	5 (1,5)
fehlende Wirksamkeit	6 (1,7)	3 (0,9)
logistische Restriktionen aufgrund COVID-19	1 (0,3)	2 (0,6)
andere	3 (0,9)	5 (1,5)
Patienten mit Abbruch der Studie	30 (8,6)	24 (7,0)
Primärer Abbruchgrund		
UE	7 (2,0)	3 (0,9)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	11 (3,2)	8 (2,3)
Lost to follow-up	5 (1,4)	8 (2,3)
logistische Restriktionen aufgrund COVID-19	1 (0,3)	1 (0,3)
andere	6 (1,7)	4 (1,2)
a: Bei Patienten, die eine systemische Rescue-Therapie erhielten, musste der primäre Abbruchgrund der Studienmedikation nicht zwingend die systemische Rescue-Therapie sein. Population: ITT-Population COVID: Corona Virus Disease; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-18: Rescue-Therapie für erwachsene Patienten in der RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Heads-Up	
	Upadacitinib N = 348 n (%)	Dupilumab N = 344 n (%)
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie (topische Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie], systemische Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie)	88 (25,3)	85 (24,7)
Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie)	83 (23,9)	82 (23,8)
Patienten mit systemischer Rescue-Therapie	14 (4,0)	4 (1,2)
Patienten mit Phototherapie als Rescue-Therapie	0 (0,0)	1 (0,3)
Population: ITT-Population ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
Alter, Jahre						
MW (SD)	15,57 (1,95)	15,28 (1,68)	15,27 (1,92)	15,83 (1,46)	15,72 (1,34)	15,10 (1,85)
Geschlecht, n (%)						
weiblich	21 (50,0)	23 (57,5)	19 (57,6)	20 (55,6)	17 (43,6)	24 (60,0)
männlich	21 (50,0)	17 (42,5)	14 (42,4)	16 (44,4)	22 (56,4)	16 (40,0)
Abstammung, n (%)						
weiß	29 (69,0)	25 (62,5)	24 (72,7)	30 (83,3)	27 (69,2)	29 (72,5)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (14,3)	5 (12,5)	1 (3,0)	1 (2,8)	4 (10,3)	3 (7,5)
asiatisch	6 (14,3)	7 (17,5)	3 (9,1)	4 (11,1)	7 (17,9)	8 (20,0)
andere	1 (2,4)	3 (7,5)	5 (15,2)	1 (2,8)	1 (2,6)	0 (0,0)

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
geografische Region, n (%)						
US/Puerto Rico/Kanada	21 (50,0)	20 (50,0)	11 (33,3)	13 (36,1)	18 (46,2)	18 (45,0)
andere	21 (50,0)	20 (50,0)	22 (66,7)	23 (63,9)	21 (53,8)	22 (55,0)
Gewicht, kg						
MW (SD)	60,56 (11,94)	65,52 (17,44)	61,97 (15,17)	64,10 (14,68)	63,39 (18,83)	62,48 (18,42)
Gewicht, n (%)						
< Median ^a	34 (81,0)	27 (67,5)	26 (78,8)	27 (75,0)	30 (76,9)	29 (72,5)
≥ Median ^a	8 (19,0)	13 (32,5)	7 (21,2)	9 (25,0)	9 (23,1)	11 (27,5)
BMI, kg/m²						
n (fehlende)	41 (1)	39 (1)	33 (0)	36 (0)	39 (0)	40 (0)
MW (SD)	22,27 (4,58)	24,49 (5,73)	23,06 (4,48)	23,08 (4,25)	23,01 (5,60)	23,35 (5,63)
BMI, n (%)						
normal: < 25 kg/m ²	32 (78,0)	23 (59,0)	26 (78,8)	27 (75,0)	29 (74,4)	27 (67,5)
übergewichtig: 25 – < 30 kg/m ²	5 (12,2)	8 (20,5)	3 (9,1)	4 (11,1)	6 (15,4)	8 (20,0)
adipös: ≥ 30 kg/m ²	4 (9,8)	8 (20,5)	4 (12,1)	5 (13,9)	4 (10,3)	5 (12,5)
fehlende	1 (2,4)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Der Median der Studie Measure-Up 1 beträgt 71 kg, der Median der Studie Measure-Up 2 beträgt 72,94 kg und der Median der Studie AD-Up beträgt 73,11 kg. Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TCS: topische Glukokortikosteroide; US: United States</p>						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
EASI						
MW (SD)	31,87 (13,44)	31,59 (15,34)	28,21 (12,30)	31,34 (13,75)	30,02 (11,27)	31,52 (13,74)
EASI, n (%)						
< Median ^a	19 (45,2)	17 (42,5)	17 (51,5)	16 (44,4)	15 (38,5)	16 (40,0)
≥ Median ^a	23 (54,8)	23 (57,5)	16 (48,5)	20 (55,6)	24 (61,5)	24 (60,0)
BSA, %						
MW (SD)	50,59 (23,12)	53,81 (23,40)	45,04 (22,94)	47,44 (22,06)	43,01 (22,78)	47,81 (25,30)
vIGA-AD						
MW (SD)	3,43 (0,50)	3,40 (0,50)	3,55 (0,51)	3,58 (0,50)	3,51 (0,51)	3,55 (0,50)
vIGA-AD, n (%)						
moderat (3)	24 (57,1)	24 (60,0)	15 (45,5)	15 (41,7)	19 (48,7)	18 (45,0)
schwer (4)	18 (42,9)	16 (40,0)	18 (54,5)	21 (58,3)	20 (51,3)	22 (55,0)
hsCRP						
MW (SD)	2,11 (5,06)	2,15 (2,51)	2,00 (4,77)	1,58 (4,08)	2,07 (3,51)	2,03 (5,11)
hsCRP, n (%)						
< Median ^b	32 (76,2)	24 (60,0)	23 (69,7)	32 (88,9)	27 (69,2)	30 (75,0)
≥ Median ^b	10 (23,8)	16 (40,0)	10 (30,3)	4 (11,1)	12 (30,8)	10 (25,0)
WP-NRS						
n (fehlende)	41 (1)	40 (0)	33 (0)	36 (0)	39 (0)	40 (0)
MW (SD)	7,12 (1,85)	7,30 (1,89)	6,92 (1,98)	7,16 (1,58)	6,71 (2,02)	7,10 (1,77)
PGIS						
n (fehlende)	41 (1)	40 (0)	33 (0)	35 (1)	39 (0)	39 (1)
MW (SD)	4,27 (1,03)	3,68 (1,51)	4,30 (1,26)	4,14 (1,09)	3,97 (1,31)	4,15 (1,41)

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
Dauer der Erkrankung seit Diagnose^c, Jahre						
n (fehlende)	42 (0)	40 (0)	33 (0)	36 (0)	39 (0)	39 (1)
MW (SD)	12,17 (4,66)	12,61 (4,73)	11,67 (4,29)	12,93 (4,10)	11,88 (5,08)	12,82 (3,64)
<p>a: Der Median der Studie Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up beträgt jeweils 25,8.</p> <p>b: Der Median der Studie Measure-Up 1 beträgt 1,4, der Median der Studie Measure-Up 2 beträgt 1,645 und der Median der Studie AD-Up beträgt 1,41.</p> <p>c: Die Dauer der Erkrankung seit Diagnose ist definiert als (Tag der ersten Dosis der Studienmedikation – Tag der initialen Diagnose der AD + 1) / 365,25</p> <p>Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Labelpopulation für jugendliche Patienten – medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
Vorbehandlung mit einer topischen Therapie, n (%)						
ja	41 (97,6)	40 (100)	33 (100)	36 (100)	37 (94,9)	39 (97,5)
nein	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	1 (2,5)
Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie, n (%)						
ja	11 (26,2)	14 (35,0)	13 (39,4)	20 (55,6)	22 (56,4)	18 (45,0)
nein	31 (73,8)	26 (65,0)	20 (60,6)	16 (44,4)	17 (43,6)	22 (55,0)

Merkmal	Measure-Up 1		Measure-Up 2		AD-Up	
	Upadacitinib N = 42	Placebo N = 40	Upadacitinib N = 33	Placebo N = 36	Upadacitinib + TCS N = 39	Placebo + TCS N = 40
Vorbehandlung mit einer Phototherapie, n (%)						
ja	9 (21,4)	10 (25,0)	3 (9,1)	5 (13,9)	10 (25,6)	9 (22,5)
nein	33 (78,6)	30 (75,0)	30 (90,9)	31 (86,1)	29 (74,4)	31 (77,5)
jegliche allergische Komorbidität, n (%)						
ja	32 (76,2)	28 (70,0)	22 (66,7)	25 (69,4)	28 (71,8)	32 (80,0)
nein	10 (23,8)	12 (30,0)	11 (33,3)	11 (30,6)	11 (28,2)	8 (20,0)
Nahrungsmittelallergie, n (%)						
ja	16 (38,1)	21 (52,5)	12 (36,4)	14 (38,9)	20 (51,3)	15 (37,5)
nein	26 (61,9)	19 (47,5)	21 (63,6)	22 (61,1)	19 (48,7)	25 (62,5)
Asthma, n (%)						
ja	17 (40,5)	17 (42,5)	12 (36,4)	13 (36,1)	18 (46,2)	23 (57,5)
nein	25 (59,5)	23 (57,5)	21 (63,6)	23 (63,9)	21 (53,8)	17 (42,5)
allergische Rhinitis, n (%)						
ja	23 (54,8)	18 (45,0)	14 (42,4)	23 (63,9)	15 (38,5)	19 (47,5)
nein	19 (45,2)	22 (55,0)	19 (57,6)	13 (36,1)	24 (61,5)	21 (52,5)
eosinophile Ösophagitis, n (%)						
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	42 (100)	40 (100)	33 (100)	35 (97,2)	39 (100)	40 (100)
Nasenpolypen, n (%)						
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (2,6)	0 (0,0)
nein	42 (100)	40 (100)	33 (100)	35 (97,2)	38 (97,4)	40 (100)
Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)						
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikosteroide						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

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

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

Studiendesign der RCT Heads-Up

Bei der Studie Heads-Up handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (30 mg) im Vergleich zu Dupilumab (initial 600 mg, im Anschluss 300 mg alle zwei Wochen) untersucht. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD (gemäß Hanifin und Rajka-Kriterien) (67), die für eine systemische Therapie infrage kommen, durchgeführt. Die Diagnose der chronischen AD, die mit Symptomen einhergeht, musste mindestens drei Jahre zurückliegen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings und der Baseline-Visite folgende Haupteinschlusskriterien bezüglich der Krankheitsaktivität erfüllten:

- EASI ≥ 16
- vIGA-AD ≥ 3
- BSA ≥ 10 %
- Zudem mussten die Patienten zur Baseline-Visite eine durchschnittliche WP-NRS ≥ 4 aufweisen (täglich gemessen innerhalb von sieben Tagen unmittelbar vor der Baseline-Visite; Wochendurchschnitt berechnet basierend auf mindestens vier täglichen Messungen).
- Mindestens sieben Tage vor der Baseline-Visite mussten die Patienten zweimal täglich ein topisches Emollients (Feuchtigkeitsscreme) auftragen.
- Die Patienten mussten eine dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI aufweisen oder eine dokumentierte systemische Therapie der AD innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite haben, oder eine topische Behandlung war für die Patienten nicht medizinisch angezeigt (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab sind kontinuierliche systemische Therapien. Es ist demnach davon auszugehen, dass nur Patienten in die Studie Heads-Up eingeschlossen wurden,

die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen. Die untersuchte Population der Studie Heads-Up entspricht daher der Zielpopulation von Upadacitinib, also Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Insgesamt wurden 692 Patienten in der Studie Heads-Up in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 348; Dupilumab: N = 344). Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation. Die Dauer der Studie betrug 24 Wochen, die Studie ist bereits abgeschlossen.

Im Interventions- und Vergleichsarm erhielten Patienten eine Rescue-Therapie, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes notwendig war. Der erste Schritt der Rescue-Therapie sollte auf topische Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) beschränkt werden. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens sieben Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten. Der Anteil an Patienten mit Rescue-Therapie wird in Tabelle 4-18 dargestellt.

Die Darstellung der Studienpopulation sowie der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Gesamtpopulation. Die ITT-Population umfasst 348 Patienten im Upadacitinib-Arm und 344 Patienten im Dupilumab-Arm. Das Safety Analysis Set ist identisch zur ITT-Population, da alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung behandelt wurden.

Charakterisierung der Studienpopulation für RCT Heads-Up

Bezüglich der demografischen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme der Studie Heads-Up vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in beiden Behandlungsarmen war ähnlich und lag bei 36,58 Jahren im Upadacitinib-Arm und 36,89 Jahren im Dupilumab-Arm. Im Upadacitinib-Arm betrug der Anteil an Patientinnen 47,4 %, im Dupilumab-Arm waren es 43,6 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 78,77 kg im Upadacitinib-Arm und 75,55 kg im Dupilumab-Arm. Im Upadacitinib-Arm wiesen 46,4 % der Patienten einen BMI von $< 25 \text{ kg/m}^2$ auf, im Dupilumab-Arm waren es 49,1 % der Patienten. Der größte Anteil der Patienten (67,5 % im Upadacitinib-Arm und 70,9 % im Dupilumab-Arm) war in dieser Studie weiß. Es wurden Patienten aus US/Puerto Rico/Kanada (40,2 % im Upadacitinib-Arm und 38,1 % im Dupilumab-Arm) und anderen Regionen (59,8 % und 61,9 %) eingeschlossen.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme vergleichbar. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Diagnose der AD war zwischen den Behandlungsgruppen mit 23,46 Jahren im Upadacitinib-Arm bzw. 25,05 Jahren im Dupilumab-Arm vergleichbar. Der EASI lag zu Baseline im Mittel bei 30,75 im Upadacitinib-Arm und bei 28,81 im Dupilumab-Arm. Einen vIGA-AD 3 (moderat) wiesen in beiden Behandlungsarmen etwa 50 % der Patienten auf, die andere Hälfte der Patienten wies einen vIGA-AD 4 (schwer) auf. Der durchschnittliche hsCRP war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (4,83 im Upadacitinib-Arm und 3,43 im Dupilumab-Arm). Die WP-NRS zu Baseline betrug etwa 7,44 im Upadacitinib-Arm und 7,51 im Dupilumab-Arm und war damit ebenfalls vergleichbar. Die durchschnittliche BSA betrug 48,20 % im Upadacitinib-Arm und 44,41 % im Dupilumab-Arm. Der HN-PGIS war ebenfalls vergleichbar zwischen beiden Behandlungsarmen (Upadacitinib-Arm: 3,79, Dupilumab-Arm: 3,95).

Eine Vorbehandlung mit topischer Therapie erhielten nahezu alle Patienten der beiden Behandlungsarme (96 % im Upadacitinib-Arm und 95,1 % im Dupilumab-Arm). Etwa die Hälfte der Patienten wurde in beiden Studienarmen mit einer systemischen Therapie vorbehandelt (51,7 % im Upadacitinib-Arm und 50,9 % im Dupilumab-Arm). Eine Phototherapie kam bei 17,2 % der Patienten des Upadacitinib-Arms und 16,6 % der Patienten des Dupilumab-Arms in der Vortherapie zum Einsatz. Damit sind die beiden Behandlungsarme bezüglich der Vorbehandlungen vergleichbar.

Insgesamt 71,6 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 76,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm wiesen mindestens eine allergische Komorbidität auf. In beiden Behandlungsarmen wies etwas über die Hälfte der Patienten eine allergische Rhinitis auf, etwa 40 % der Patienten wiesen Asthma auf und etwa ein Drittel der Patienten wies eine Nahrungsmittelallergie auf. Eosinophile Ösophagitis und Nasenpolypen wiesen in beiden Behandlungsarmen nur wenige Patienten auf (2 % oder weniger Patienten). Damit sind die beiden Behandlungsarme auch in Bezug auf allergische Komorbidität vergleichbar.

In beiden Studienarmen erhielt ca. ein Viertel der Patienten mindestens eine Rescue-Therapie (topische Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie], systemische Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie). Eine topische Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) erhielten 23,9 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 23,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm. Eine systemische Rescue-Therapie erhielten 4,0 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 1,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm. Eine Phototherapie als Rescue-Therapie kam bei einem Patienten des Dupilumab-Arms (0,3 %) zum Einsatz, im Upadacitinib-Arm erhielt kein Patient eine Phototherapie als Rescue-Therapie.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen.

Studiendesign der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Bei den Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up handelt es sich jeweils um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) im Vergleich zu Placebo (Measure-Up 1 und Measure-Up 2) bzw. Upadacitinib (15 mg und 30 mg) + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS (AD-Up) untersucht. Die Studien wurden bei jugendlichen und erwachsenen Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD (gemäß Hanifin und Rajka-Kriterien) (67), die für eine systemische Therapie infrage kommen, durchgeführt. Die Diagnose der chronischen AD, die mit Symptomen einhergeht, musste mindestens drei Jahre zurückliegen. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings und der Baseline-Visite folgende Haupteinschlusskriterien bezüglich der Krankheitsaktivität erfüllten:

- EASI ≥ 16
- vIGA-AD ≥ 3
- BSA ≥ 10 %

- Zudem mussten die Patienten zur Baseline-Visite eine durchschnittliche WP-NRS ≥ 4 aufweisen (täglich gemessen innerhalb von sieben Tagen unmittelbar vor der Baseline-Visite; Wochendurchschnitt berechnet basierend auf mindestens vier täglichen Messungen).
- Mindestens sieben Tage vor der Baseline-Visite mussten die Patienten zweimal täglich ein topisches Emolliens (Feuchtigkeitsscreme) auftragen.
- Die Patienten mussten eine dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI aufweisen oder eine dokumentierte systemische Therapie der AD innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite haben. Für Patienten der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 konnte eine topische Behandlung auch nicht medizinisch angezeigt sein (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Insgesamt wurden 847 Patienten in der Studie Measure-Up 1 und 836 Patienten in der Measure-Up 2 in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Measure-Up 1: Upadacitinib 15 mg: N = 281; Upadacitinib 30 mg: N = 285; Placebo: N = 281 bzw. Measure-Up 2: Upadacitinib 15 mg: N = 276; Upadacitinib 30 mg: N = 282; Placebo: N = 278). In die Studie Measure-Up 1 wurden insgesamt 124 jugendliche Patienten randomisiert, in die Studie Measure-Up 2 104 jugendliche Patienten (Measure-Up 1: Upadacitinib 15 mg: N = 42; Upadacitinib 30 mg: N = 42; Placebo: N = 40 bzw. Measure-Up 2: Upadacitinib 15 mg: N = 33; Upadacitinib 30 mg: N = 35; Placebo: N = 36). In beiden Studien erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.

In die Studie AD-Up wurden insgesamt 901 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib 15 mg + TCS: N = 300; Upadacitinib 30 mg + TCS: N = 297; Placebo + TCS: N = 304). In die Studie AD-Up wurden insgesamt 116 jugendliche Patienten randomisiert (Upadacitinib 15 mg + TCS: N = 39; Upadacitinib 30 mg + TCS: N = 37; Placebo + TCS: N = 40). Alle Patienten bis auf einen jugendlichen Patienten im Placebo + TCS-Arm wurden mit mindestens einer Dosis der zugewiesenen Studienmedikation behandelt.

Die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (DB-Phase) betrug jeweils 16 Wochen. Danach wurden die Patienten des Placebo-Arms bzw. des Placebo + TCS-Arms erneut in einem 1:1-Verhältnis randomisiert, um Upadacitinib (15 mg oder 30 mg) bzw. Upadacitinib (15 mg oder 30 mg) + TCS bis zu Woche 260 zu erhalten. Die doppelblinde Behandlungsphase aller drei Studien ist bereits abgeschlossen, die verblindete Verlängerungsphase (Blinded Extension, BE) ist jeweils noch laufend.

Die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden im Rahmen dieses Dokuments ergänzend für die Prüfung der Voraussetzungen eines Evidenztransfers für jugendliche Patienten (≥ 12 – < 18 Jahre) dargestellt. Für jugendliche Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ist gemäß FI eine Dosis von 15 mg Upadacitinib p.o. einmal täglich

zugelassen. Daher werden im Folgenden nur zulassungskonforme Daten von jugendlichen Patienten mit einer Upadacitinib-Dosierung von 15 mg betrachtet. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden die Ergebnisse für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre – ≤ 75 Jahre) für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 und für die Studie AD-Up im Anhang 4-G und für die Einzelstudien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 in den Zusatzanalysen (13) abgelegt. Für erwachsene Patienten wurden die Studienarme Upadacitinib 15 mg und Upadacitinib 30 mg bzw. Upadacitinib 15 mg + TCS und Upadacitinib 30 mg + TCS gepoolt ausgewertet, da beide Upadacitinib-Dosierungen für erwachsene Patienten zugelassen sind.

In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 mussten die Patienten beginnend mit der Screening-Visite mindestens sieben Tage vor Baseline bis Woche 16 zweimal täglich feuchtigkeitsspendende Emollientien verwenden. Ab der Visite zu Woche 16 oder nach dem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation konnten Emollientien nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.

Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 im Interventions- und Vergleichsarm ab der Visite zu Woche 4 eine Rescue-Therapie, wenn dies medizinisch erforderlich war und folgende Kriterien erfüllt waren:

- Woche 4 bis Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Baseline
- Nach Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % zu jeglicher Visite im Vergleich zu Baseline

Der erste Schritt der Rescue-Therapie in den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sollte auf eine topische Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) beschränkt werden. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens sieben Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten. Beginnend zur Visite zu Woche 16 konnte die begleitende Behandlung mit topischer Medikation nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen, die topische Behandlung wurde dann nicht mehr als Rescue-Therapie angesehen.

In der Studie AD-Up mussten alle Patienten beginnend mit der Screening-Visite mindestens sieben Tage vor Baseline bis Woche 52 zweimal täglich feuchtigkeitsspendende Emollientien verwenden. Ab der Visite zu Woche 52 oder nach dem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation konnten Emollientien nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.

Ab der Baseline-Visite bis Woche 52 mussten in der Studie AD-Up alle Patienten die Behandlung mit TCS und/oder TCI gemäß dem folgenden Step-down-Schema beginnen:

- Anwendung von TCS mittlerer Potenz QD auf Bereiche mit aktiven Läsionen für maximal drei aufeinanderfolgende Wochen. Niedrigpotente TCS oder TCI sollten auf Bereiche dünner Haut oder auf Bereiche, in denen mittlere TCS als unsicher gelten, QD angewendet werden.

- Nachdem die Läsionen unter Kontrolle waren (klar oder fast klar) oder nach drei aufeinanderfolgenden Wochen mittelstarker TCS QD, Wechsel auf niedrigstarke TCS (Behandlung sieben Tage QD, dann Stopp der Behandlung). Bei empfindlichen Hautstellen sind niedrigpotente TCS oder TCI zu reduzieren und zu stoppen.
- Falls Läsionen zurückkehrten oder andauerten, Fortsetzung der Behandlung mit dem oben beschriebenen Step-down-Ansatz bis zur Auflösung der Läsion, solange es keine Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität gab.
- Patienten sollten auf Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität überwacht werden, und die Behandlung sollte gegebenenfalls abgebrochen oder beendet werden. Die topische Therapie konnte in Dauer und Wirksamkeit weiter eingeschränkt werden, wenn dies medizinisch sinnvoll war.
- Zu oder nach Woche 4 können starke TCS oder systemische Therapien im Rahmen der Rescue-Therapie verabreicht werden.

Zu oder nach Woche 52 konnte nach Ermessen des Prüfarztes jede begleitende topische Medikation für AD verwendet werden. Die Verwendung war aber nicht mehr zwingend vorgeschrieben.

Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten im Interventions- und Vergleichsarm der Studie AD-Up ab der Visite zu Woche 4 eine Rescue-Therapie, wenn dies medizinisch erforderlich war und folgende Kriterien erfüllt waren:

- Woche 4 bis Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Vergleich zu Baseline
- Nach Woche 24: Reduktion des EASI < 50 % zu jeglicher Visite im Vergleich zu Baseline

Der erste Schritt der Rescue-Therapie sollte in der Studie AD-Up auf hoch- oder sehr hochpotente TCS beschränkt werden (es sei denn, höher potente TCS wurden als unsicher angesehen) oder andere alternative topische AD-Behandlung. Eine Eskalation auf eine systemische Rescue-Therapie sollte nur für die Patienten erfolgen, die nach mindestens sieben Tagen topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) kein Ansprechen zeigten. Beginnend zur Visite zu Woche 52 konnte die begleitende Behandlung mit topischer Medikation nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen, die topische Behandlung wurde dann nicht mehr als Rescue-Therapie angesehen.

Charakterisierung der Labelpopulation der RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Das Alter der Patienten in den placebokontrollierten Studien lag im Mittel bei etwa 15 – 16 Jahre, die Dauer der Erkrankung seit der Diagnose der AD betrug etwa 12 Jahre. Die Unterschiede zwischen den placebokontrollierten Studien und der Studie Heads-Up in diesen Merkmalen sind auf die unterschiedlichen Patientenpopulationen (erwachsene versus jugendliche Patienten) zurückzuführen.

Der Anteil weiblicher Patienten von ungefähr 50 % war innerhalb der Studienarme der placebokontrollierten Studien vergleichbar. Dies ist konsistent zum Geschlechterverhältnis bei erwachsenen Patienten der Studie Heads-Up. Etwa 70 % der jugendlichen Patienten waren weißer Abstammung und ein Großteil der jugendlichen Patienten war normalgewichtig ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), was auch in der Studie Heads-Up bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Die Merkmale bezüglich der Krankheitsschwere waren innerhalb der placebokontrollierten Studien zu Baseline vergleichbar. Der mittlere EASI lag bei etwa 30, die mittlere BSA betrug etwa 45 %, die mittlere WP-NRS lag bei 7, der mittlere PGIS lag bei 4 und etwa die Hälfte der Patienten wies einen vIGA-AD von 4 (schwer) auf. Auch diese Charakteristika sind mit denen der erwachsenen Patienten in der Studie Heads-Up vergleichbar.

Der Großteil (etwa drei Viertel) der jugendlichen Patienten wies zu Baseline mindestens eine allergische Komorbidität auf. Hinsichtlich der Vortherapien wurden nahezu alle jugendlichen Patienten mit einer topischen Therapie vorbehandelt. Der Anteil an jugendlichen Patienten mit Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie betrug zwischen 25 – 50 %, höchstens ein Viertel der jugendlichen Patienten erhielt eine Phototherapie als Vortherapie. Es kann also auch hinsichtlich des Auftretens allergischer Komorbiditäten und der Vortherapie von einer guten Vergleichbarkeit zwischen den jugendlichen Patienten der placebokontrollierten Studien und den erwachsenen Patienten der Studie Heads-Up ausgegangen werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die Behandlungsarme der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up bezüglich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte untereinander vergleichbar sind. Ebenso zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der betrachteten Charakteristika zwischen den jugendlichen Patienten aus den placebokontrollierten Studien und den erwachsenen Patienten aus der Studie Heads-Up.

Es zeigt sich zudem, dass sich die beiden eingeschlossenen Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 für eine Zusammenfassung in Form von Meta-Analysen eignen. Die Studien sind identisch in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse. Die jeweils betrachtete Population der jugendlichen Patienten ist vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie Heads-Up

Die Patienten in der Studie Heads-Up entsprechen der Zielpopulation von Upadacitinib (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen) und wurden in der Studie gemäß FI behandelt. Die Studie wurde überwiegend in Industrienationen weltweit durchgeführt (22 Länder); der größte Anteil der Patienten (67,5 % im Upadacitinib-Arm und 70,9 % im Dupilumab-Arm) war weiß.

Zur Einschätzung der Übertragbarkeit können Patientencharakteristika der ITT-Population mit den publizierten Charakteristika erwachsener deutscher Patienten aus zwei nicht-interventionellen Studien verglichen werden (siehe Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Nicht-interventionelle Studien in der AD

Studie	Beschreibung
TREATgermany (68)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelles, prospektives, multizentrisches Register • Patientenrekrutierung in Krankenhäusern und dermatologischen Praxen in Deutschland; eingeschlossen werden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD (basierend auf oSCORAD > 20 Punkte) oder systemischer antiinflammatorischer Behandlung aktuell oder innerhalb der vergangenen 24 Monate. • Präsentiert werden Daten von 612 Patienten, die zwischen Juni 2016 und Januar 2019 eingeschlossen wurden (Interimanalyse der Baseline-Charakteristika). • Die Patienten wiesen zu Baseline einen mittleren oSCORAD von $40,8 \pm 16,3$ auf. Nach Investigator's Global Assessment (0 – 5) lag bei 39,0 % der Patienten eine mittelschwere (IGA = 3) und bei 37,7 % der Patienten eine schwere oder sehr schwere (IGA = 4 – 5) Form der Erkrankung vor.
Atopic Health (35)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle prospektive Querschnittsstudie • Patientenrekrutierung in dermatologischen Praxen in Deutschland (Auswahl der Praxen auf eigenen Wunsch sowie durch Auslosung) • Präsentiert werden Daten von 1.678 Patienten (zusammengehörige Arzt- und Patientenfragebögen), die zwischen Januar und Dezember 2010 erhoben wurden; eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit AD. • Die Patienten wiesen zu Baseline einen mittleren oSCORAD von $34,4 \pm 15,4$ auf. Nach Investigator's Global Assessment (0 – 4) lag bei 37,3 % der Patienten eine mittelschwere (IGA = 2) und bei 34,1 % der Patienten eine schwere oder sehr schwere (IGA = 3 – 4) Form der Erkrankung vor.
AD: atopische Dermatitis; IGA: Investigator's Global Assessment; oSCORAD: objective Scoring Atopic Dermatitis	

Patientencharakteristika bezüglich Alter, Geschlechter, Dauer der Erkrankung und Komorbiditäten aus den beiden nicht-interventionellen deutschen Studien und den Patienten der ITT-Population sind in Tabelle 4-23 vergleichend dargestellt.

Demografische Charakteristika der Studienpopulation wie das mittlere Alter der Patienten und die langjährige Dauer der Erkrankung bei Studieneinschluss entsprechen den Patientencharakteristika in der Versorgungsrealität, mit einem typischen Erkrankungsbeginn im Kindesalter (15, 35, 68). Der Frauenanteil in der Studie Heads-Up lag bei 47,4 % im Upadacitinib-Arm und 43,6 % im Dupilumab-Arm, was innerhalb des publizierten Bereiches liegt (35, 68).

Tabelle 4-23: Vergleichende Darstellung der Patientencharakteristika

Merkmal	TREATgermany (68)	Atopic Health (35)	Studie Heads-Up
Alter, Jahre MW ± SD	42,6 ± 14,2	38,4 ± 15,9	Upadacitinib-Arm: 36,58 ± 14,61 Dupilumab-Arm: 36,89 ± 14,09
Anteil Frauen %	38,2	60,5	Upadacitinib-Arm: 47,4 Dupilumab-Arm: 43,6
Dauer der Erkrankung, Jahre MW ± SD	keine Angabe	22,1 ± 15,1	Upadacitinib-Arm: 23,46 ± 14,72 Dupilumab-Arm: 25,05 ± 14,79
Mindestens eine allergische Komorbidität %	keine Angabe	75,5	Upadacitinib-Arm: 71,6 Dupilumab-Arm: 76,5
allergische Rhinitis %	66,8	keine Angabe	Upadacitinib-Arm: 50,6 Dupilumab-Arm: 54,4
Asthma %	44,6	30,1	Upadacitinib-Arm: 42,0 Dupilumab-Arm: 41,9
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung			

Studien Measure-Up 1 / Measure-Up 2 und AD-Up

Die Studien wurden bei jugendlichen und erwachsenen Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD durchgeführt. Die Patienten entsprechen somit der von der Zulassung umfassten Population von Upadacitinib und wurden in der Studie gemäß FI behandelt. Der größte Anteil der jugendlichen Patienten in den Studien war weiß. Die jugendlichen Patienten waren durchschnittlich schon mehrere Jahre lang erkrankt, wie es für die AD typisch ist. Die Ergebnisse der Studien werden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext widersprechen würden.

Fazit zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die Studienpopulation und die Studienergebnisse in der RCT Heads-Up sowie den

placebokontrollierten RCT Measure-Up 1/2 und AD-Up nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-24: 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			
Heads-Up	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Measure-Up 1				nicht zutreffend			
Measure-Up 2				nicht zutreffend			
AD-Up				nicht zutreffend			
Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Heads-Up

Bei der Studie Heads-Up handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-IIIb-Studie. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die beiden Behandlungsarme Upadacitinib oder Dupilumab erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsschwere vIGA-AD (moderat [3] versus schwer [4]) und Alter (< 40, ≥ 40 – < 65, ≥ 65 Jahre). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Behandlungsdauer (24 Wochen) verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem SAP

berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie Heads-Up als niedrig bewertet.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Hautbild (EASI und BSA)	Juckreiz (WP-NRS)	Symptomatik im Kopf-Hals- Bereich (HN-PGIS)	Verträglichkeit ^b
Heads-Up	ja	ja	ja	ja	ja
Measure-Up 1	ja	ja	ja	ja ^c	ja
Measure-Up 2	ja	ja	ja	ja ^c	ja
AD-Up	ja	ja	ja	ja ^c	ja

a: Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE.
b: Für die Verträglichkeit wurden die UE, SUE, schweren UE, nicht schweren UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UESI und Auswertungen nach SOC/PT herangezogen.
c: Für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up lag der PGIS vor, der alle Symptome erfasst, nicht nur die Symptome im Kopf-Hals-Bereich.
BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

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]).

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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
Heads-Up	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.
Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (ergänzende Darstellung)	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.
AD-Up (ergänzende Darstellung)	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.
UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
Heads-Up	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.					
Measure-Up 1 und Measure-Up 2	nicht zutreffend					
AD-Up	nicht zutreffend					
Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

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.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Hautbild (EASI und BSA) – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Hautbild (EASI und BSA)

Studie	Operationalisierung
Heads-Up	<p>EASI</p> <p>Der EASI ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrads und des Ausmaßes der AD. Der EASI ist ein zusammengesetzter Index, der anhand von vier Krankheitsmerkmalen (Erythem, Lichenifikation, Exkoriationen und Infiltration) bewertet wird und Werte zwischen 0 und 72 annehmen kann. Die Berechnung des Gesamtscores wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Höhere Werte gehen mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung und einem größeren Ausmaß der AD einher.</p> <p>Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 100 zu Woche 24 (100%ige Reduktion des EASI zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 24 (90%ige Reduktion des EASI zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 24 (75%ige Reduktion des EASI zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline) • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des EASI von Baseline bis Woche 24 <p>Die statistische Analyse des Anteils an Patienten mit einem EASI 100, EASI 90 bzw. EASI 75 erfolgte mittels eines GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Daten wurden mittels modifizierter NRI-C ersetzt, wobei Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) nicht als Non-Responder imputiert wurden, sondern mit den tatsächlichen Werten in die Analyse eingingen. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels RR ausgewertet, wobei ein RR größer als Eins einen Vorteil zugunsten von Upadacitinib darstellte. Zudem erfolgt eine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf.</p> <p>Die statistische Analyse der mittleren Veränderung des EASI von Baseline bis Woche 24 erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen 95 %-KI und p-Werte. Eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p> <p>BSA</p> <p>Die betroffene Körperoberfläche (BSA) wird zusätzlich zum Endpunkt EASI zur Beurteilung des Hautbildes dargestellt. Die BSA ist eine einfache Maßzahl zur Angabe des Prozentsatzes (0 % bis 100 %) der betroffenen Körperoberfläche. Die Berechnung der BSA ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Höhere Werte gehen mit einem größeren Ausmaß der AD einher.</p> <p>Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 zu Woche 24 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 <p>Die statistische Analyse des Anteils an Patienten mit einer BSA = 0 zu Woche 24 erfolgte analog zu der Analyse des Anteils an Patienten mit einem EASI 100, EASI 90 bzw. EASI 75. Zudem erfolgt eine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die statistische Analyse der mittleren Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 erfolgte analog zu der Analyse der mittleren Veränderung des EASI von Baseline bis Woche 24.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (ergänzende Darstellung)</p>	<p>EASI</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 100 zu Woche 16 (100%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 16 (90%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 (75%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des EASI von Baseline bis Woche 16 <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13).</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up, mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM bzw. MMRM aufgenommen wurde. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responderate im Zeitverlauf, da die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p> <p>BSA</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 16 <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13).</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up, mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM bzw. MMRM aufgenommen wurde. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responderate im Zeitverlauf, da die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>

Studie	Operationalisierung
AD-Up (ergänzende Darstellung)	<p>EASI</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 100 zu Woche 16 (100%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 16 (90%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 (75%ige Reduktion des EASI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline) • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des EASI von Baseline bis Woche 16 <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responderate im Zeitverlauf, da die Studie AD-Up nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p> <p>BSA</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 16 <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responderate im Zeitverlauf, da die Studie AD-Up nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; COVID: Corona Virus Disease; EASI: Eczema Area and Severity Index; GLM: generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hautbild (EASI und BSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Heads-Up	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Measure-Up 1 und Measure-Up 2	nicht zutreffend					
AD-Up	nicht zutreffend					
Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Heads-Up

Die Auswertung des EASI und der BSA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-14 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des EASI und der BSA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise leicht über 10 % (10,3 % im Upadacitinib-Arm und 9,0 % im Dupilumab-Arm sowohl für den EASI als auch für die BSA) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzen sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie fehlenden Werten, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und aus Werten nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das

Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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

Heads-Up

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Hautbild (EASI und BSA; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	2,51 [1,71; 3,69] p < 0,0001	0,15 [0,09; 0,21] p < 0,0001
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	227/348 (65,3)	197/344 (57,3)	1,14 [1,01; 1,28] p = 0,0344	1,40 [1,03; 1,91] p = 0,0315	0,08 [0,01; 0,15] p = 0,0315
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	277/348 (79,6)	263/344 (76,4)	1,04 [0,96; 1,13] p = 0,3034	1,21 [0,84; 1,73] p = 0,3081	0,03 [-0,03; 0,09] p = 0,3041
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	2,51 [1,70; 3,68] p < 0,0001	0,15 [0,09; 0,21] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<p>Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht mit NRI imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>BSA: Körperoberfläche; COVID: Corona Virus Disease; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>					

In der Studie Heads-Up zeigt sich bei der Betrachtung des EASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$). Zu Woche 24 erreichten mit 28,7 % der Patienten im Upadacitinib-Arm deutlich mehr Patienten einen EASI 100 als im Dupilumab-Arm, in dem es 14,0 % der Patienten waren.

Zu Woche 24 war der Anteil an Patienten mit einem EASI 90 unter der Behandlung mit Upadacitinib ebenfalls höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (65,3 % versus 57,3 %). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines EASI 90 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,01; 1,28]; $p = 0,0344$).

Der Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 24 war unter der Behandlung mit Upadacitinib ebenso höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (79,6 % versus 76,4 %). Es kann unter der Behandlung mit Upadacitinib ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines EASI 75 gegenüber Dupilumab gezeigt werden.

Die Analyse des Anteils an Patienten mit einer BSA = 0 bestätigt die Analyse des EASI. Im Upadacitinib-Arm erreichten 28,7 % der Patienten eine BSA = 0, im Dupilumab-Arm waren es 14,0 % der Patienten. Auch hier zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer BSA = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen eines EASI 100, EASI 90, EASI 75 und BSA = 0, in denen tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im

Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 2 bis Abbildung 5 zeigen sich diese Vorteile von Upadacitinib hinsichtlich des höheren Anteils an Patienten mit einem EASI 100, EASI 90, EASI 75 und einer BSA = 0 gegenüber Dupilumab auch im zeitlichen Verlauf.

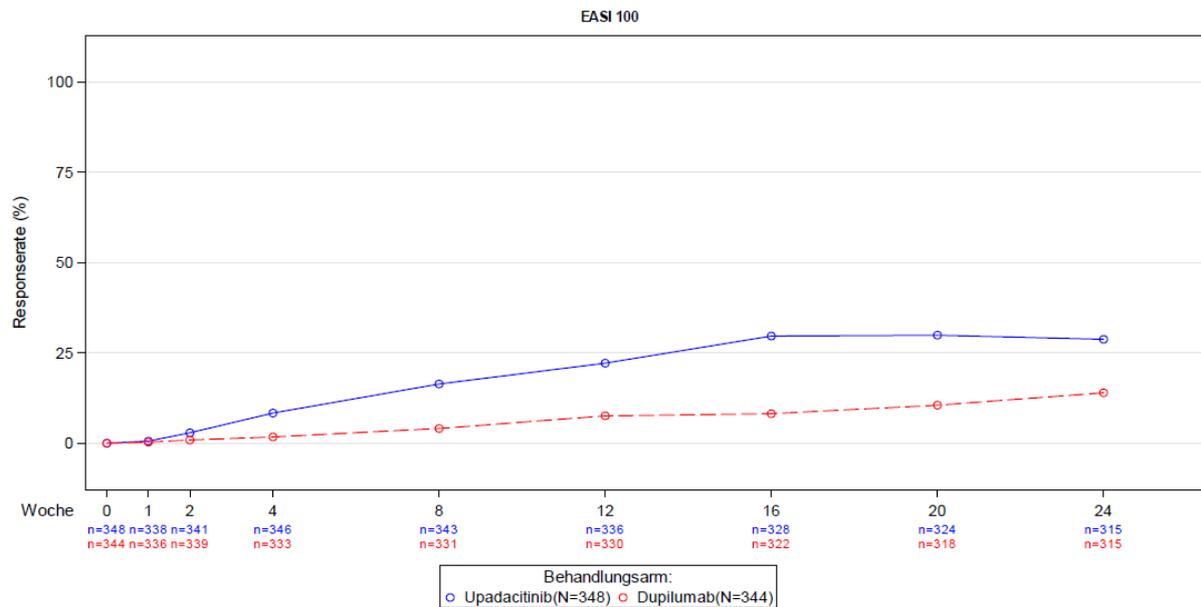


Abbildung 2: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 100 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

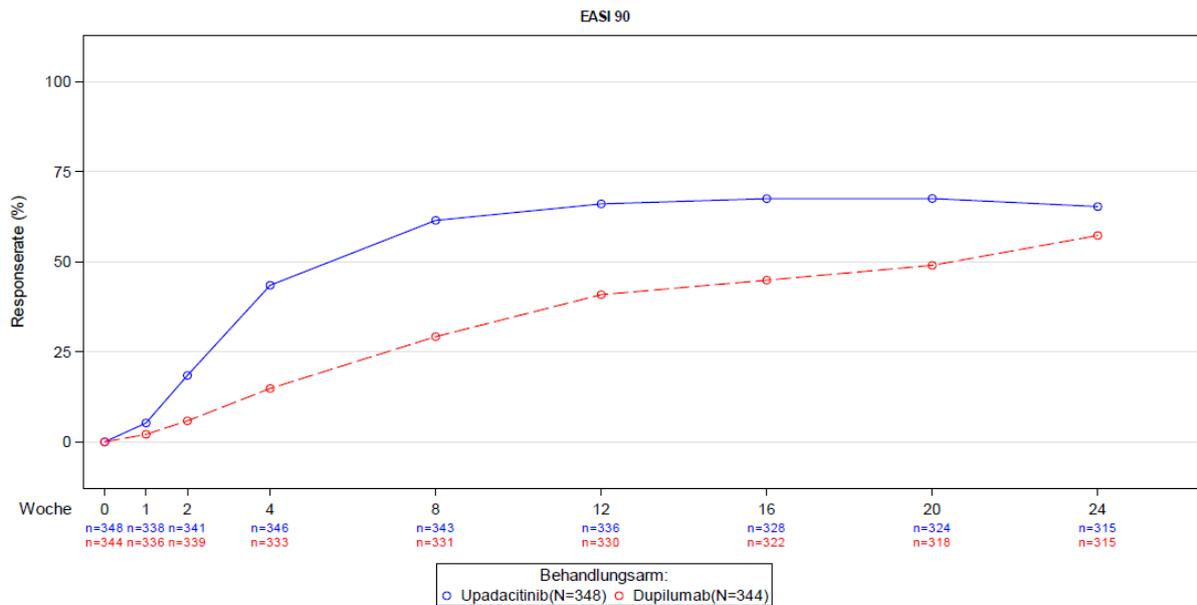


Abbildung 3: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 90 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

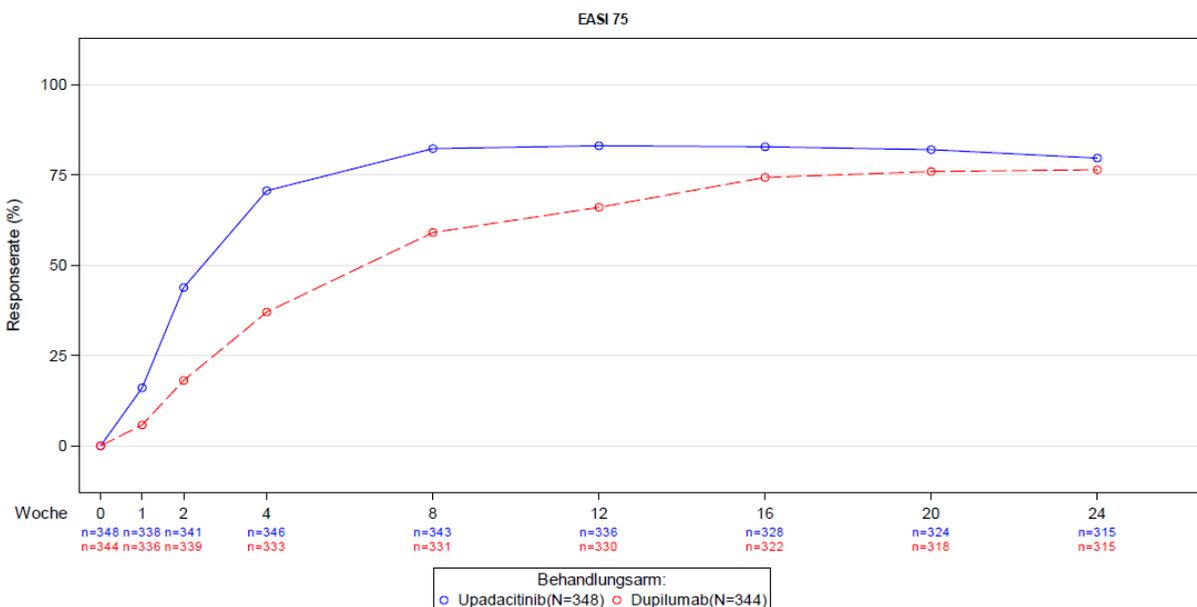


Abbildung 4: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem EASI 75 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

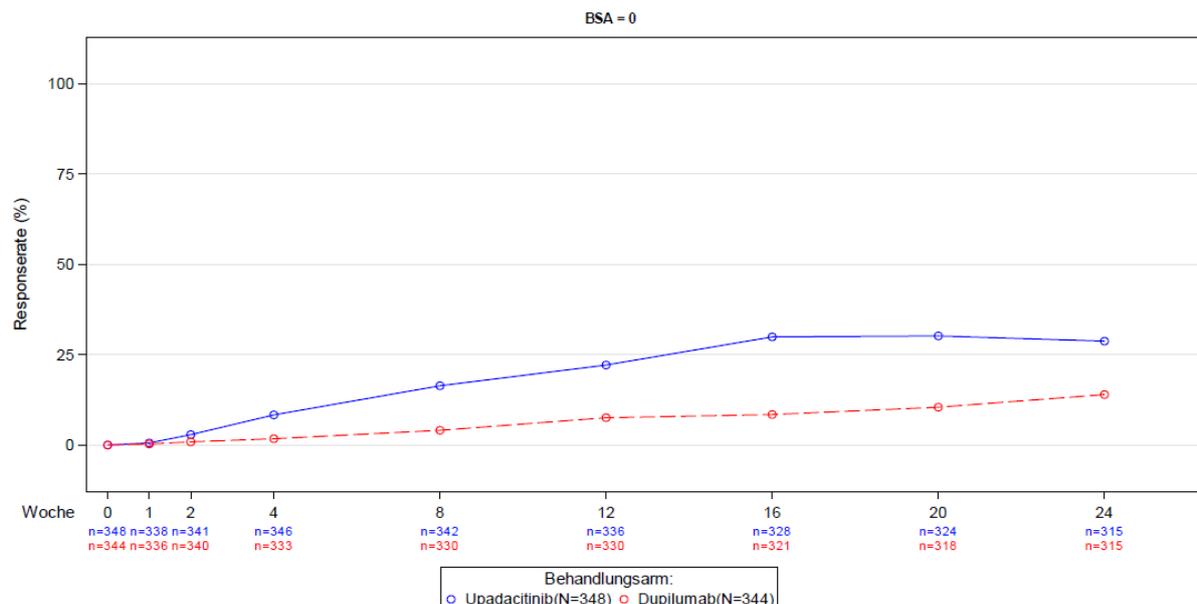


Abbildung 5: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

BSA: Körperoberfläche; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hautbild (EASI und BSA; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Dupilumab				Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up									
EASI	347	30,75 (12,54)	2,88 (5,22)	-23,61 (0,28)	341	28,81 (11,51)	3,68 (4,66)	-20,49 (0,28)	-3,12 [-3,89; -2,35] p < 0,0001 Hedges' g: -0,61 [-0,76; -0,45] p < 0,0001
BSA	347	48,20 (23,96)	6,05 (11,69)	-33,77 (0,56)	341	44,41 (22,83)	7,83 (11,16)	-27,34 (0,56)	-6,43 [-8,00; -4,87] p < 0,0001 Hedges' g: -0,62 [-0,77; -0,46] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib				Dupilumab				Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p>									

In der Studie Heads-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung des EASI unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-23,61 Least-Squares-Mittelwert [LS MW] im Upadacitinib-Arm, -20,49 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 3 Punkten des EASI (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,12 [-3,89; -2,35]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,61 [-0,76; -0,45]; $p < 0,0001$).

Ebenso zeigt sich in der Studie Heads-Up bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung der BSA unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-33,77 LS MW im Upadacitinib-Arm, -27,34 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 6,5 Prozentpunkten der BSA (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -6,43 [-8,00; -4,87]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,62 [-0,77; -0,46]; $p < 0,0001$).

Die ergänzenden stetigen Analysen für den EASI und die BSA zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen) und bestätigen diese damit.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Hautbildes (EASI und BSA); Hauptanalysen [Responder-Analysen] zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)					
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	8/75 (10,7)	0/76 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	34/75 (45,3)	2/76 (2,8)	16,55 [4,13; 66,36] p < 0,0001	29,63 [6,76; 129,90] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	54/75 (72,0)	11/76 (14,9)	4,89 [2,79; 8,57] p < 0,0001	15,23 [6,66; 34,81] p < 0,0001	0,57 [0,44; 0,70] p < 0,0001
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	8/75 (10,7)	0/76 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
AD-Up					
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	4/39 (10,3)	1/40 (2,5)	3,85 [0,46; 32,39] p = 0,2144	4,39 [0,46; 42,13] p = 0,1994	NA [NA; NA] NA
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	17/39 (43,6)	8/40 (20,0)	2,18 [1,06; 4,46] p = 0,0330	3,09 [1,13; 8,40] p = 0,0273	0,24 [0,04; 0,43] p = 0,0202
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	23/39 (59,0)	13/40 (32,5)	1,81 [1,07; 3,06] p = 0,0270	2,97 [1,18; 7,46] p = 0,0204	0,26 [0,05; 0,48] p = 0,0143
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	3/39 (7,7)	1/40 (2,5)	2,84 [0,32; 24,88] p = 0,3453	3,19 [0,30; 33,89] p = 0,3365	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen. Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht mit NRI imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten) RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BSA: Körperoberfläche; COVID: Corona Virus Disease; EASI: Eczema Area and Severity Index; GLM: generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NA: nicht anwendbar; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>					

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einem EASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS ergibt sich jeweils ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines EASI 100 gegenüber Placebo ± TCS. Der Effektschätzer für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ist nicht berechenbar.

Auch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem EASI 90 war in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up der Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Es ergibt sich somit in allen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Es ergibt sich somit in allen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Die Analyse des Anteils an Patienten mit einer BSA = 0 bestätigt die Analyse des EASI. In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einer BSA = 0 zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS ergibt sich jeweils ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer BSA = 0 gegenüber Placebo ± TCS. Der Effektschätzer für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ist nicht berechenbar.

Bei der Betrachtung des Erreichens eines EASI 100, EASI 90, EASI 75 und BSA = 0 zeigen sich in den placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten, verglichen mit den Ergebnissen der erwachsenen Patienten aus der Studie Heads-Up, gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS. Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen eines EASI 100, EASI 90, EASI 75 und BSA = 0 in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up, in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Hautbildes (EASI und BSA; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS				Placebo ± TCS				Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)									
EASI	75	30,26 (12,99)	6,18 (8,17)	-20,50 (0,96)	76	31,47 (14,51)	17,59 (13,96)	-6,95 (0,98)	-13,55 [-16,25; -10,84] p < 0,0001 Hedges' g: -1,60 [-1,97; -1,23] p < 0,0001
BSA	75	48,15 (23,05)	14,39 (17,09)	-27,10 (1,65)	76	50,79 (22,85)	34,73 (24,50)	-6,97 (1,71)	-20,12 [-24,82; -15,43] p < 0,0001 Hedges' g: -1,37 [-1,73; -1,02] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS				Placebo ± TCS				Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
AD-Up									
EASI	39	30,02 (11,27)	7,89 (10,01)	-20,36 (1,54)	39	31,52 (13,74)	14,66 (14,99)	-11,74 (1,56)	-8,62 [-13,00; -4,24] p = 0,0002 Hedges' g: -0,88 [-1,35; -0,41] p = 0,0002
BSA	39	43,01 (22,78)	17,22 (22,55)	-24,88 (2,72)	39	47,81 (25,30)	27,76 (25,58)	-10,76 (2,75)	-14,13 [-21,83; -6,42] p = 0,0005 Hedges' g: -0,82 [-1,28; -0,36] p = 0,0005
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen.</p> <p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das MMRM aufgenommen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention-to-Treat;</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p>									

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung des EASI unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS. Es ergibt sich in allen Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Für die BSA zeigt sich ebenfalls in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS gegenüber

Placebo ± TCS. Auch hier ergibt sich in allen Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den EASI und die BSA zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen) und bestätigen diese damit.

Insgesamt zeigen sich bei der Betrachtung der ergänzenden Darstellung der placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS im Vergleich zu erwachsenen Patienten der Studie Heads-Up für den Endpunkt Hautbild.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 waren für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) sind in Tabelle 4-32 aufgeführt, die Ergebnisse der Einzelstudien sind in den Zusatzanalysen abgelegt (13). Die Studie AD-Up wurde aufgrund der begleitenden Behandlung mit TCS und der daraus resultierenden unterschiedlichen Intervention und Komparator im Vergleich zu den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, sondern separat dargestellt (siehe Tabelle 4-32 für die Hauptanalyse [Responder-Analyse] und Abschnitt 4.2.5.3). Zur Visualisierung der Ergebnisse werden die Daten der Endpunkte EASI und BSA in Form von Forest-Plots dargestellt (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.3 Juckreiz (WP-NRS) – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Juckreiz (WP-NRS)

Studie	Operationalisierung
Heads-Up	<p>Der Juckreiz gemessen über die WP-NRS ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Intensität des schlimmsten Juckreizes innerhalb des letzten Tages (24 Stunden). Die WP-NRS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen. Höhere Werte gehen mit einem schlimmeren Juckreiz einher.</p> <p>Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 zu Woche 24 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 24 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 24 <p>Die statistische Analyse des Anteils an Patienten, die eine WP-NRS = 0 oder eine Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 24 erreichten, erfolgte mittels eines GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Daten wurden mittels modifizierter NRI-C ersetzt, wobei Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) nicht als Non-Responder imputiert wurden, sondern mit den tatsächlichen Werten in die Analyse eingingen. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels RR ausgewertet, wobei ein RR größer als Eins einen Vorteil zugunsten von Upadacitinib darstellte. Zudem erfolgt eine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf.</p> <p>Die statistische Analyse der mittleren Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 24 erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (ergänzende Darstellung)	<p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 16 <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13).</p> <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up, mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM bzw. MMRM aufgenommen wurde. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf, da die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>

Studie	Operationalisierung
AD-Up (ergänzende Darstellung)	<p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 16 <p>Die statistische Analyse erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf, da die Studie AD-Up nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>COVID: Corona Virus Disease; GLM: generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; MI: multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz (WP-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
Heads-Up	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Measure-Up 1 und Measure-Up 2	nicht zutreffend					
AD-Up	nicht zutreffend					
<p>Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Heads-Up

Die Auswertung der patientenbeurteilten WP-NRS in dem vorliegenden Dossier erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-14 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der WP-NRS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die WP-NRS basierend auf allen beobachteten Daten lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 99 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 75 % (siehe Tabelle 4-36).

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (16,4 % im Upadacitinib-Arm und 13,4 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzen sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie fehlenden Werten, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und aus Werten nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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

Heads-Up

Tabelle 4-36: Rücklaufquote für Juckreiz (WP-NRS) für erwachsene Patienten aus RCT
Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib N = 348 n (%)	Dupilumab N = 344 n (%)
Heads-Up		
Baseline	346 (99,4)	342 (99,4)
Woche 1	341 (98,0)	340 (98,8)
Woche 2	342 (98,3)	339 (98,5)
Woche 3	344 (98,9)	337 (98,0)
Woche 4	340 (97,7)	332 (96,5)
Woche 5	337 (96,8)	330 (95,9)
Woche 6	336 (96,6)	323 (93,9)
Woche 7	334 (96,0)	325 (94,5)
Woche 8	333 (95,7)	323 (93,9)
Woche 9	329 (94,5)	323 (93,9)
Woche 10	328 (94,3)	324 (94,2)
Woche 11	327 (94,0)	324 (94,2)
Woche 12	328 (94,3)	320 (93,0)
Woche 13	327 (94,0)	320 (93,0)
Woche 14	321 (92,2)	319 (92,7)
Woche 15	318 (91,4)	313 (91,0)
Woche 16	310 (89,1)	305 (88,7)
Woche 18	263 (75,6)	267 (77,6)
Woche 20	311 (89,4)	302 (87,8)
Woche 22	300 (86,2)	291 (84,6)
Woche 24	294 (84,5)	299 (86,9)
In die Berechnung der Rücklaufquote gehen alle beobachteten Daten ein. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale		

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	92/348 (26,4)	29/344 (8,4)	3,14 [2,12; 4,63] p < 0,0001	3,90 [2,49; 6,12] p < 0,0001	0,18 [0,13; 0,24] p < 0,0001
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS \geq 4	212/348 (60,8)	178/344 (51,7)	1,18 [1,03; 1,34] p = 0,0165	1,46 [1,08; 1,97] p = 0,0150	0,09 [0,02; 0,17] p = 0,0146
<p>Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht als Non-Responder imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: ITT-Population</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer als Eins bzw. eine RD größer als Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>COVID: Corona Virus Disease; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>					

In der Studie Heads-Up war der Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 (vollständiges Abklingen des Juckreizes) zu Woche 24 unter Upadacitinib deutlich höher als unter Dupilumab (26,4 % versus 8,4 %). Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer WP-NRS = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 3,14 [2,12; 4,63]; p < 0,0001).

Zu Woche 24 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS \geq 4 unter Upadacitinib höher als unter Dupilumab (60,8 % versus 51,7 %). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung der WP-NRS \geq 4 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,18 [1,03; 1,34]; p = 0,0165).

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen einer WP-NRS = 0 und für die Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 , in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen sich diese Vorteile von Upadacitinib hinsichtlich des höheren Anteils an Patienten mit einer WP-NRS = 0 sowie des höheren Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 gegenüber Dupilumab auch im zeitlichen Verlauf.

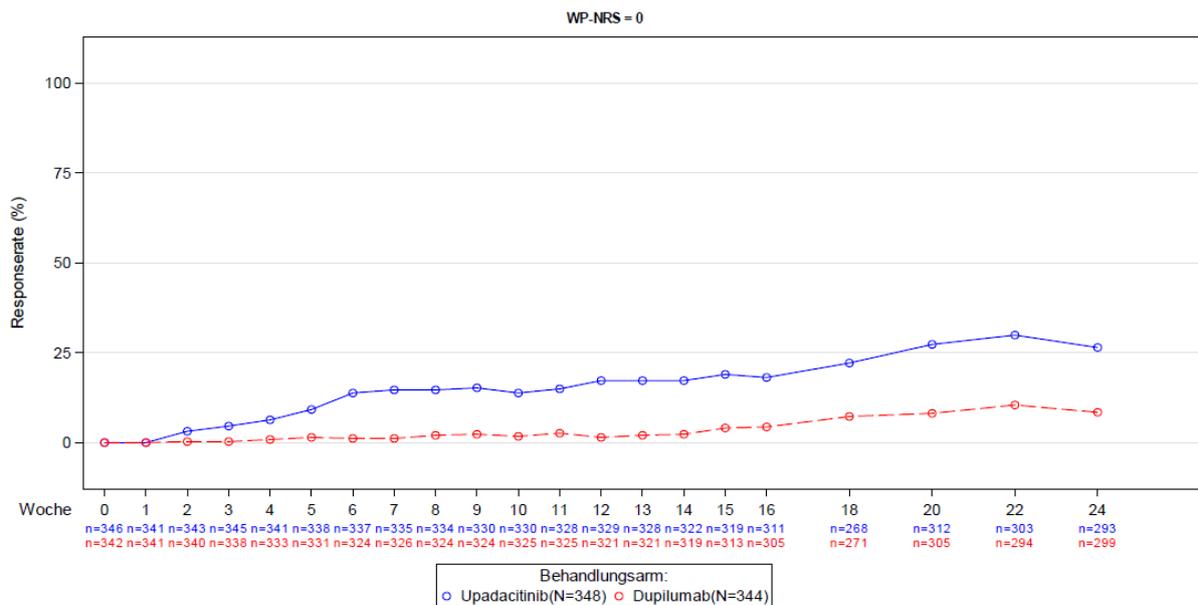


Abbildung 6: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

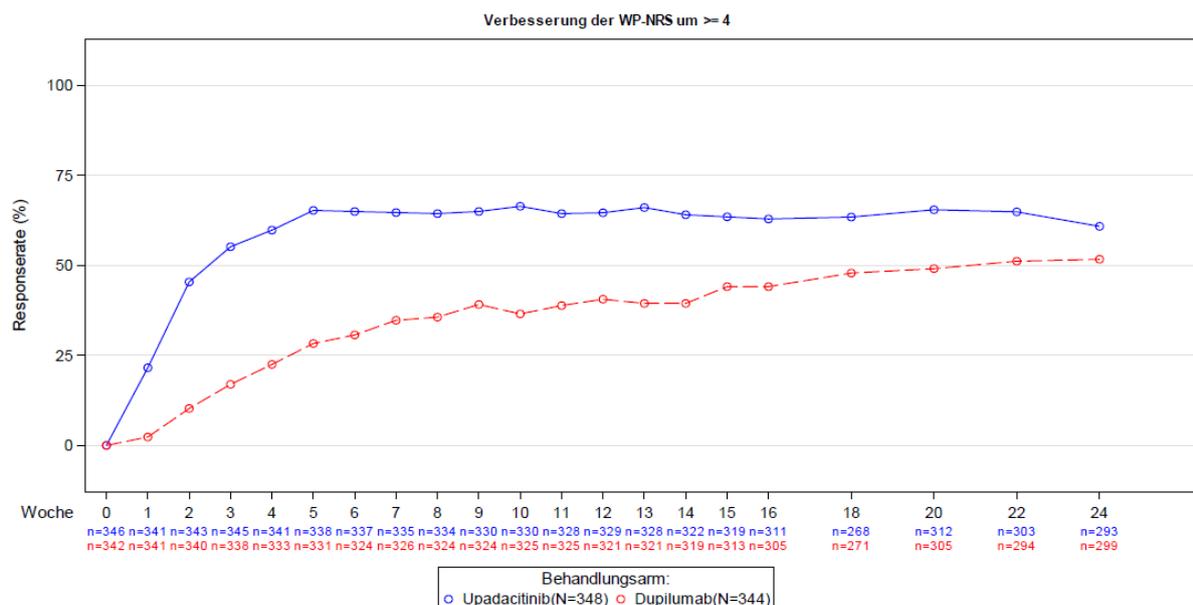


Abbildung 7: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Dupilumab				Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up									
WP-NRS	346	7,44 (1,56)	2,19 (2,51)	-4,71 (0,10)	340	7,51 (1,68)	3,10 (2,37)	-3,26 (0,10)	-1,46 [-1,74; -1,17] p < 0,0001 Hedges' g: -0,76 [-0,92; -0,61] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib				Dupilumab				Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>									

In der Studie Heads-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung der WP-NRS unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-4,71 LS MW im Upadacitinib-Arm, -3,26 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 1,5 Punkten der WP-NRS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,46 [-1,74; -1,17]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,76 [-0,92; -0,61]; $p < 0,0001$).

Die ergänzende stetige Analyse für die WP-NRS zeigt konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen) und bestätigt diese damit.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Die Rücklaufquoten für den Endpunkt WP-NRS für jugendliche Patienten aus der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie aus der Studie AD-Up sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Juckreizes (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)					
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	11/75 (14,7)	2/76 (2,6)	5,62 [1,29; 24,45] p = 0,0215	6,46 [1,37; 30,37] p = 0,0182	NA [NA; NA] NA
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4	29/75 (38,7)	12/76 (15,8)	2,34 [1,30; 4,20] p = 0,0044	3,45 [1,57; 7,62] p = 0,0021	NA [NA; NA] NA
AD-Up					
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	3/39 (7,7)	0/40 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4	17/39 (43,6)	6/40 (15,0)	2,93 [1,29; 6,65] p = 0,0102	4,38 [1,49; 12,83] p = 0,0071	0,30 [0,11; 0,49] p = 0,0021

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen.</p> <p>Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht mit NRI imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>COVID: Corona Virus Disease; GLM: generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NA: nicht anwendbar; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>					

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 (vollständiges Abklingen des Juckreizes) zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS ergibt sich somit jeweils ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer WP-NRS = 0 gegenüber Placebo ± TCS. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2. Der Effektschätzer für die Studie AD-Up ist nicht berechenbar.

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Es ergibt sich somit in allen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Bei der Betrachtung des Anteils an Patienten mit einer WP-NRS = 0 und des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zeigen sich in den placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten, verglichen mit den Ergebnissen der erwachsenen Patienten aus der Studie Heads-Up, gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS.

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen einer WP-NRS = 0 und die Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up, in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für ergänzende Analysen des Juckreizes (WP-NRS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib \pm TCS				Placebo \pm TCS				Upadacitinib \pm TCS vs. Placebo \pm TCS
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)									
WP-NRS	73	7,03 (1,90)	3,33 (2,77)	-3,48 (0,25)	75	7,23 (1,74)	5,07 (2,66)	-1,49 (0,25)	-1,99 [-2,68; -1,29] p < 0,0001 Hedges' g: -0,92 [-1,26; -0,58] p < 0,0001
AD-Up									
WP-NRS	39	6,71 (2,02)	2,98 (2,10)	-3,45 (0,29)	40	7,10 (1,77)	5,00 (2,59)	-1,70 (0,29)	-1,75 [-2,57; -0,92] p < 0,0001 Hedges' g: -0,94 [-1,41; -0,48] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS				Placebo ± TCS				Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen.</p> <p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das MMRM aufgenommen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>									

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung der WP-NRS unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS. Es ergibt sich in allen Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Die ergänzenden stetigen Analysen für die WP-NRS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen) und bestätigen diese damit.

Insgesamt zeigen sich bei der Betrachtung der ergänzenden Darstellung der placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS im Vergleich zu erwachsenen Patienten der Studie Heads-Up für den Endpunkt Juckreiz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 waren für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) sind in Tabelle 4-39 aufgeführt, die Ergebnisse der Einzelstudien sind in den Zusatzanalysen abgelegt (13). Die Studie AD-Up wurde aufgrund der begleitenden Behandlung mit TCS und der daraus resultierenden unterschiedlichen Intervention und Komparator im Vergleich zu den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, sondern separat dargestellt (siehe Tabelle 4-39 für die Hauptanalyse [Responder-Analyse] und Abschnitt 4.2.5.3). Zur Visualisierung der Ergebnisse werden die Daten des Endpunktes WP-NRS in Form eines Forest-Plots dargestellt (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.4 Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)

Studie	Operationalisierung
Heads-Up	<p>Der HN-PGIS ist ein etabliertes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptome der AD im Kopf-Hals-Bereich und deren Einfluss auf die Alltagsaktivitäten der Patienten. Die Patienten bewerten ihre Symptome der AD im Kopf-Hals-Bereich auf einer 7-Punkte-Skala, die von 0 bis 6 reicht. Höhere Werte gehen mit einer schwereren Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich und höheren Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten einher.</p> <p>Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 zu Woche 24 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des HN-PGIS von Baseline bis Woche 24 <p>Die statistische Analyse des Anteils an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 erfolgte mittels eines GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Daten wurden mittels modifizierter NRI-C ersetzt, wobei Patienten mit topischer Rescue-Therapie (Änderung Hintergrundtherapie) nicht als Non-Responder imputiert wurden, sondern mit den tatsächlichen Werten in die Analyse eingingen. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels RR ausgewertet, wobei ein RR größer als Eins einen Vorteil zugunsten von Upadacitinib darstellte. Zudem erfolgt eine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf.</p> <p>Die statistische Analyse der mittleren Veränderung des HN-PGIS von Baseline bis Woche 24 erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (ergänzende Darstellung)	<p>Für die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde der PGIS erhoben, der den aktuellen Schweregrad aller Symptome der AD und deren Einfluss auf die Alltagsaktivitäten der Patienten erfasst. In den Studien erfolgte keine separate Erfassung der Symptome im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS). Der PGIS ist eine 7-Punkte-Skala, die von 0 bis 6 reicht. Höhere Werte gehen mit einer schwereren Symptomatik und höheren Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten einher.</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des PGIS von Baseline bis Woche 16 <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13).</p> <p>Die statistische Analyse des PGIS erfolgte analog zu der Analyse des HN-PGIS in der Studie Heads-Up, mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM bzw. MMRM aufgenommen wurde. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responserate im Zeitverlauf, da die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).
AD-Up (ergänzende Darstellung)	<p>Für die Studie AD-Up wurde ebenso wie für die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 der PGIS erhoben. In der Studie erfolgte keine separate Erfassung der Symptome im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS).</p> <p>Folgende Analysen werden für alle jugendlichen Patienten in der ITT_M-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0 zu Woche 16 • Ergänzende Analyse: mittlere Veränderung des PGIS von Baseline bis Woche 16 <p>Die statistische Analyse des PGIS erfolgte analog zu der Analyse des HN-PGIS in der Studie Heads-Up. Es erfolgt keine grafische Darstellung der Responderate im Zeitverlauf, da die Studie AD-Up nur ergänzend zur Studie Heads-Up dargestellt wird, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
	AD: atopische Dermatitis; COVID: Corona Virus Disease; GLM: generalisiertes lineares Modell; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; ITT: Intention-to-Treat; MI: multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) 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
Heads-Up	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Measure-Up 1 und Measure-Up 2	nicht zutreffend					
AD-Up	nicht zutreffend					
Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Heads-Up

Die Auswertung des patientenbeurteilten HN-PGIS in dem vorliegenden Dossier erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-14 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des HN-PGIS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den HN-PGIS basierend auf allen beobachteten Daten lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 99 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 88 % (siehe Tabelle 4-43).

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (12,4 % im Upadacitinib-Arm und 11,0 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzen sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie aus fehlenden Werten, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und aus Werten nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie. Um die Robustheit der

Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Heads-Up

Tabelle 4-43: Rücklaufquote für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib N = 348 n (%)	Dupilumab N = 344 n (%)
Heads-Up		
Baseline	348 (100)	341 (99,1)
Woche 1	315 (90,5)	315 (91,6)
Woche 2	335 (96,3)	327 (95,1)
Woche 4	330 (94,8)	325 (94,5)
Woche 8	327 (94,0)	314 (91,3)
Woche 12	320 (92,0)	312 (90,7)
Woche 16	313 (89,9)	313 (91,0)
Woche 20	311 (89,4)	303 (88,1)
Woche 24	308 (88,5)	307 (89,2)
In die Berechnung der Rücklaufquote gehen alle beobachteten Daten ein. HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS; Hauptanalyse [Responder-Analyse]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0	99/348 (28,5)	58/344 (16,9)	1,69 [1,27; 2,26] p = 0,0003	1,96 [1,36; 2,83] p = 0,0003	0,11 [0,05; 0,18] p = 0,0003
<p>Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht als Non-Responder imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>COVID: Corona Virus Disease; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>					

In der Studie Heads-Up war zu Woche 24 der Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 (vollständiges Abklingen der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich) unter Upadacitinib höher als unter Dupilumab (28,5 % versus 16,9 %). Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines HN-PGIS = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,27; 2,26]; p = 0,0003).

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen eines HN-PGIS = 0, in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse (Responder-Analyse). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 8 zeigt sich dieser Vorteil von Upadacitinib hinsichtlich des höheren Anteils an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 gegenüber Dupilumab auch im zeitlichen Verlauf.

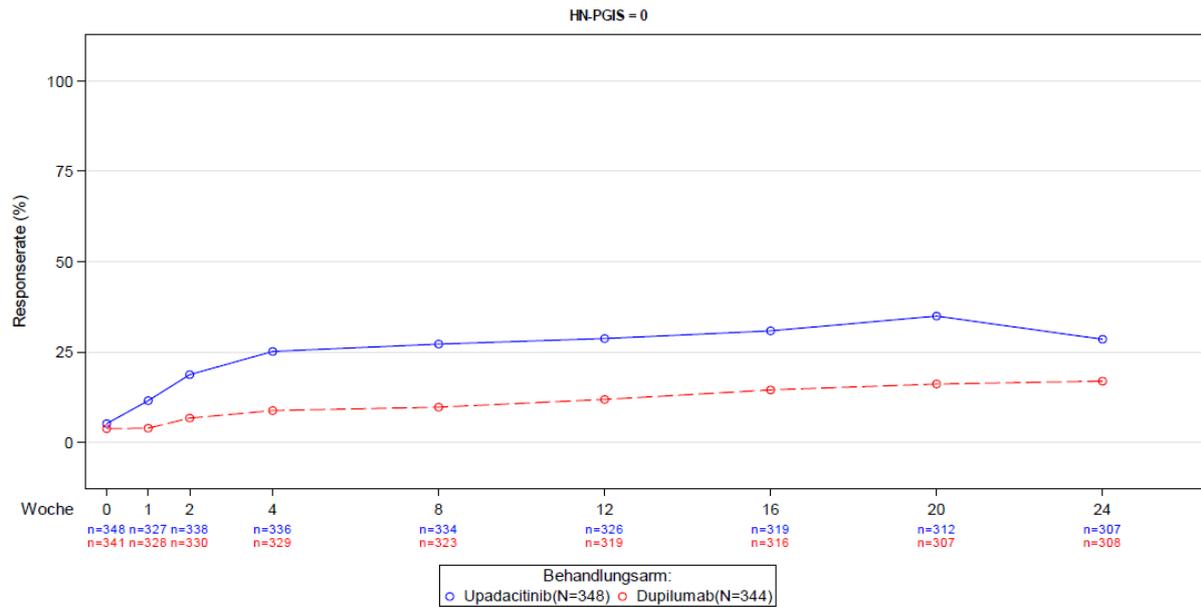


Abbildung 8: Verlaufskurve für Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0 aus der RCT Heads-Up über 24 Wochen (ITT-Population, Hauptanalyse [Responder-Analyse]); Upadacitinib versus Dupilumab

HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) (ergänzende stetige Analyse) bis Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Dupilumab				Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up									
HN-PGIS	346	3,79 (1,60)	1,33 (1,35)	-2,34 (0,05)	338	3,95 (1,46)	1,65 (1,28)	-1,68 (0,05)	-0,65 [-0,80; -0,50] p < 0,0001 Hedges' g: -0,66 [-0,81; -0,50] p < 0,0001
<p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p>									

In der Studie Heads-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung des HN-PGIS unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-2,34 LS MW im Upadacitinib-Arm, -1,68 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 0,7 Punkten des HN-PGIS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,65 [-0,80; -0,50]; p < 0,0001). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,66 [-0,81; -0,50]; p < 0,0001).

Die ergänzende stetige Analyse für den HN-PGIS zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse (Responder-Analyse) und bestätigt diese damit.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Die Rücklaufquoten für den Endpunkt PGIS für jugendliche Patienten aus der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie aus der Studie AD-Up sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für ergänzende Analysen für Symptomatik (PGIS; Hauptanalyse [Responder-Analyse]) zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)					
Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0	13/75 (17,3)	5/76 (5,9)	2,96 [1,03; 8,48] p = 0,0432	3,40 [1,07; 10,85] p = 0,0385	0,12 [0,02; 0,23] p = 0,0214
AD-Up					
Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0	7/39 (17,9)	1/40 (2,5)	6,79 [0,89; 52,07] p = 0,0652	8,67 [0,99; 75,70] p = 0,0508	NA [NA; NA] NA
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen. Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde. Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht mit NRI imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein). Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten) RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. COVID: Corona Virus Disease; GLM: generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NA: nicht anwendbar; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>					

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit einem PGIS = 0 zu Woche 16 unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS höher als unter der Behandlung mit Placebo ± TCS. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil

von Upadacitinib gegenüber Placebo. Für die Studie AD-Up konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib + TCS ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines PGIS = 0 gegenüber Placebo + TCS gezeigt werden.

Bei der Betrachtung der PGIS = 0 zeigen sich in den placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten, verglichen mit den Ergebnissen der erwachsenen Patienten aus der Studie Heads-Up, gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS.

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen eines PGIS = 0 in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up, in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse (Responder-Analyse). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für ergänzende Analysen für Symptomatik (PGIS; ergänzende stetige Analyse) bis Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS				Placebo ± TCS				Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)									
PGIS	74	4,28 (1,13)	1,86 (1,50)	-2,11 (0,12)	75	3,89 (1,34)	2,85 (1,52)	-0,72 (0,12)	-1,39 [-1,73; -1,05] p < 0,0001 Hedges' g: -1,32 [-1,67; -0,96] p < 0,0001
AD-Up									
PGIS	39	3,97 (1,31)	1,82 (1,37)	-2,24 (0,15)	38	4,15 (1,41)	2,94 (1,48)	-0,96 (0,15)	-1,28 [-1,70; -0,85] p < 0,0001 Hedges' g: -1,34 [-1,83; -0,84] p < 0,0001

End- punkt	Upadacitinib ± TCS				Placebo ± TCS				Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS
	N	Base- line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base- line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen.</p> <p>Imputationsmethode: Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt. Es gingen alle beobachteten Werte in die Analyse ein, mit Ausnahme von Daten, die nach systemischer Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie erhoben wurden.</p> <p>Population: ITT_M-Population (jugendliche Patienten)</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und dem Stratifizierungsfaktor vIGA-AD zu Baseline als Kovariablen. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das MMRM aufgenommen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikosteroide; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p>									

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der Studie AD-Up zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung des PGIS unter der Behandlung mit Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS. Es ergibt sich in allen Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Upadacitinib ± TCS gegenüber Placebo ± TCS.

Die ergänzende stetige Analyse für den PGIS zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse (Responder-Analyse) und bestätigt diese damit.

Insgesamt zeigen sich bei der Betrachtung der ergänzenden Darstellung der placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten gleichgerichtete Effekte für Upadacitinib ± TCS im Vergleich zu erwachsenen Patienten der Studie Heads-Up für den Endpunkt Symptomatik/Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 waren für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Hauptanalyse (Responder-Analyse) sind in Tabelle 4-46 aufgeführt, die Ergebnisse der Einzelstudien sind in den Zusatzanalysen abgelegt (13). Die Studie AD-Up wurde aufgrund der begleitenden Behandlung mit TCS und der daraus resultierenden unterschiedlichen Intervention und Komparator im Vergleich zu den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, sondern separat dargestellt (siehe Tabelle 4-46 für die Hauptanalyse [Responder-Analyse] und Abschnitt 4.2.5.3). Zur Visualisierung der Ergebnisse werden die Daten des Endpunktes PGIS in Form eines Forest-Plots dargestellt (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Heads-Up	<p data-bbox="392 383 1417 443">UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende erhoben zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen bei Upadacitinib und 84 Tagen bei Dupilumab.</p> <p data-bbox="392 450 1417 483">Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:</p> <ul data-bbox="440 495 903 719" style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p data-bbox="392 730 1417 853">Eine Darstellung der SOC/PT (gemäß Häufigkeitskriterien der Formatvorlage) erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.5, sofern ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, werden gemäß Formatvorlage nach SOC/PT in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p data-bbox="392 898 1417 931">Im CSP präspezifizierte UESI (Umsetzung der Operationalisierung gemäß CSR) waren:</p> <ul data-bbox="440 943 1182 1659" style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende Infektion • Opportunistische Infektion ohne Tuberkulose und Herpes Zoster • Herpes Zoster • Aktive Tuberkulose • Mögliche Malignität • Malignität • Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) • Malignität (außer NMSC) • Lymphom • Hepatische Störung • Adjudizierte gastrointestinale Perforation • Anämie • Neutropenie • Lymphopenie • Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) • Nierendysfunktion • Adjudizierte MACE • Adjudizierte venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) <p data-bbox="392 1671 1417 1727">Für die UESI werden folgende Auswertungen dargestellt (gemäß Kriterien der Formatvorlage):</p> <ul data-bbox="440 1738 927 1890" style="list-style-type: none"> • UESI • Schwerwiegende UESI • Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) • Nicht schwere UESI (CTCAE-Grad < 3)

Studie	Operationalisierung
	<p>Alle Analysen zu den UESI werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten.</p> <p>Analyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis zu Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines GLM mit Behandlung als Kovariable. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels RR ausgewertet, wobei ein RR kleiner als Eins einen Vorteil zugunsten von Upadacitinib darstellt. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Die Gesamtraten der UE, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse (PT Dermatitis atopisch) unberücksichtigt bleiben, wurden entsprechend für die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) berechnet und sind in Anhang 4-G enthalten.</p>
Measure-Up 1 und Measure-Up 2 (ergänzende Darstellung)	<p>UE wurden von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dosis in der BE-Phase oder bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis in der DB-Phase dargestellt (je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat).</p> <p>Analyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis zu Woche 16. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set der jugendlichen Patienten. Dieses umfasste alle jugendlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind ausschließlich in den Zusatzanalysen dargestellt (13).</p> <p>Das weitere Vorgehen (Darstellung der Analyse und statistische Analyse) erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up mit der Ausnahme, dass für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen wurde.</p>
AD-Up (ergänzende Darstellung)	<p>UE wurden von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dosis in der BE-Phase oder bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis in der DB-Phase dargestellt (je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat).</p> <p>Analyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis zu Woche 16. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set der jugendlichen Patienten. Dieses umfasste alle jugendlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Das weitere Vorgehen (Darstellung der Analyse und statistische Analyse) erfolgte analog zu der Analyse in der Studie Heads-Up.</p>
BE: verblindete Verlängerung; CPK: Kreatinphosphokinase; CSP: Clinical Study Protocol; CSR: Clinical Study Report; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB: doppelblind; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; NMSC: nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VTE: venöse thromboembolische Ereignisse	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit 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
Heads-Up	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Measure-Up 1 und Measure-Up 2	nicht zutreffend					
AD-Up	nicht zutreffend					
Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen. ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Heads-Up

Die Prüfarzte und Patienten waren in der Studie Heads-Up verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen bei Upadacitinib und 84 Tagen bei Dupilumab erfasst, unabhängig von einer möglichen Unterbrechung der Studienmedikation. Die mittlere Beobachtungsdauer für die Verträglichkeit beträgt 27,49 Wochen im Upadacitinib-Arm und 33,05 Wochen im Dupilumab-Arm. Damit bestehen keine relevanten Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt UE als niedrig eingestuft.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Für die ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wird keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Die Studien werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie dienen als ergänzende Evidenz, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.

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

Heads-Up

Tabelle 4-50: Ergebnisse für UE zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
UE	271/348 (77,9)	230/344 (66,9)	1,16 [1,06; 1,28] p = 0,0013	1,74 [1,24; 2,45] p = 0,0013	0,11 [0,04; 0,18] p = 0,0011
SUE	14/348 (4,0)	7/344 (2,0)	1,98 [0,81; 4,84] p = 0,1355	2,02 [0,80; 5,06] p = 0,1346	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,1261
schwere UE	31/348 (8,9)	15/344 (4,4)	2,04 [1,12; 3,72] p = 0,0192	2,14 [1,14; 4,05] p = 0,0186	0,05 [0,01; 0,08] p = 0,0157
nicht schwere UE	268/348 (77,0)	223/344 (64,8)	1,19 [1,08; 1,31] p = 0,0005	1,82 [1,30; 2,54] p = 0,0004	0,12 [0,05; 0,19] p = 0,0004
UE, die zum Therapieabbruch führten	11/348 (3,2)	4/344 (1,2)	2,72 [0,87; 8,45] p = 0,0841	2,77 [0,87; 8,80] p = 0,0831	0,02 [-0,00; 0,04] p = 0,0697
UE, die zum Tod führten	1/348 (0,3)	0/344 (0,0)	2,97 [0,12; 72,55] p = 0,5051	2,97 [0,12; 73,26] p = 0,5049	0,00 [-0,00; 0,01] p = 0,3166
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

In der RCT Heads-Up zeigen sich in den Gesamtraten der UE bei den SUE, bei den zum Therapieabbruch führenden UE und den zum Tod führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Gesamtrate UE sowie die Gesamtrate nicht schwerer UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten der UE unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Der Großteil der auftretenden UE innerhalb der Gesamtrate UE wurde als nicht schwer eingestuft. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtrate UE und in der Gesamtrate nicht schwerer UE ist aufgrund der Effektgröße nicht mehr als geringfügig und somit nicht bewertungsrelevant.

Für die Gesamtrate schwerer UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten der schweren UE unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Die schweren UE setzen sich überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen SOC und PT stammen. Diese Ereignisse traten in den meisten Fällen nur bei einem oder höchstens zwei Patienten pro PT auf. Eine Ausnahme bildet das PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, das bei sieben Patienten (mit je einem Ereignis) im Upadacitinib-Arm und bei sechs Patienten (mit insgesamt sieben Ereignissen) im Dupilumab-Arm auftrat. Das PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ist jedoch ein Laborparameter und stellt damit kein patientenrelevantes Ereignis dar. Generell sind die Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Der Großteil der auftretenden Ereignisse im Upadacitinib-Arm führte überwiegend nicht zu einem Therapieabbruch. Für die schweren UE im Upadacitinib-Arm wurde für die überwiegende Mehrheit der Ereignisse zudem kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse (PT Dermatitis atopisch) in der Gesamtrate UE, SUE und schwere UE werden im Vergleich zur Analyse inklusive erkrankungsbezogene Ereignisse konsistente Effekte beobachtet (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
erhöhte Kreatinphosphokinase	26/348 (7,5)	11/344 (3,2)	2,34 [1,17; 4,65] p = 0,0158	2,44 [1,19; 5,03] p = 0,0152	0,04 [0,01; 0,08] p = 0,0119
<p>Population: Safety Analysis Set</p> <p>Alle Analysen zu den UESI aller Schweregrade werden in dieser Tabelle dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>					

Tabelle 4-52: Ergebnisse für nicht schwere UESI zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
nicht schwere hepatische Störung	12/348 (3,4)	3/344 (0,9)	3,95 [1,13; 13,89] p = 0,0320	4,06 [1,14; 14,51] p = 0,0311	0,03 [0,00; 0,05] p = 0,0191
nicht schwere erhöhte Kreatinphosphokinase	19/348 (5,5)	6/344 (1,7)	3,13 [1,27; 7,74] p = 0,0135	3,25 [1,28; 8,25] p = 0,0129	0,04 [0,01; 0,06] p = 0,0083
<p>Population: Safety Analysis Set</p> <p>Alle Analysen zu den nicht schweren UESI werden in dieser Tabelle dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>					

In der RCT Heads-Up traten keine schweren UESI sowie keine schwerwiegenden UESI mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf. Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt. Die Auswertungen finden sich in Anhang 4-G.

Ein signifikanter Behandlungseffekt zeigt sich lediglich bei der erhöhten Kreatinphosphokinase (siehe Tabelle 4-51) gesehen über alle Schweregrade sowie bei nicht schweren UE (siehe Tabelle 4-52) und bei nicht schweren hepatischen Störungen.

Bei dem UESI erhöhte Kreatinphosphokinase handelt es sich um ein nicht patientenrelevantes Ereignis, da das Ereignis einen Laborparameter darstellt und somit nicht bewertungsrelevant ist.

Für das UESI hepatische Störungen zeigt sich lediglich bei den nicht schweren Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Die im Upadacitinib-Arm auftretenden Ereignisse waren Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Steatosis hepatis und Hyperbilirubinämie. Die im Dupilumab-Arm auftretenden Ereignisse waren Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht und Steatosis hepatis. Die auftretenden Ereignisse stellen größtenteils Laborparameter dar. Somit ist das Ergebnis nicht bewertungsrelevant.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 24 für erwachsene Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Heads-Up aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
SOC insgesamt	161/348 (46,3)	133/344 (38,7)	1,20 [1,00; 1,43] p = 0,0441	1,37 [1,01; 1,85] p = 0,0433	0,08 [0,00; 0,15] p = 0,0425
PT Konjunktivitis	5/348 (1,4)	35/344 (10,2)	0,14 [0,06; 0,36] p < 0,0001	0,13 [0,05; 0,33] p < 0,0001	-0,09 [-0,12; -0,05] p < 0,0001
PT Follikulitis	22/348 (6,3)	4/344 (1,2)	5,44 [1,89; 15,61] p = 0,0017	5,74 [1,96; 16,83] p = 0,0015	0,05 [0,02; 0,08] p = 0,0003

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC insgesamt	121/348 (34,8)	79/344 (23,0)	1,51 [1,19; 1,93] p = 0,0007	1,79 [1,28; 2,50] p = 0,0007	0,12 [0,05; 0,18] p = 0,0005
PT Akne	64/348 (18,4)	11/344 (3,2)	5,75 [3,09; 10,71] p < 0,0001	6,82 [3,53; 13,19] p < 0,0001	0,15 [0,11; 0,20] p < 0,0001
SOC Untersuchungen					
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	26/348 (7,5)	11/344 (3,2)	2,34 [1,17; 4,65] p = 0,0158	2,44 [1,19; 5,03] p = 0,0152	0,04 [0,01; 0,08] p = 0,0119
SOC Augenerkrankungen					
SOC insgesamt	26/348 (7,5)	49/344 (14,2)	0,52 [0,33; 0,82] p = 0,0051	0,49 [0,29; 0,80] p = 0,0048	-0,07 [-0,11; -0,02] p = 0,0040
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC insgesamt	17/348 (4,9)	4/344 (1,2)	4,20 [1,43; 12,36] p = 0,0091	4,37 [1,45; 13,11] p = 0,0086	0,04 [0,01; 0,06] p = 0,0040
<p>Population: Safety Analysis Set</p> <p>Eine Darstellung der SOC/PT (gemäß Häufigkeitskriterien der Formatvorlage) erfolgt in dieser Tabelle, sofern ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten.</p> <p>Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Bei schweren UE und SUE trat in keiner SOC und keinem PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf. Ein Zusatznutzen von Upadacitinib kann demzufolge nicht abgeleitet werden. Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt.

Bei häufigen UE aller Schweregrade nach SOC und PT zeigen sich einige statistisch signifikante Behandlungseffekte, deren Relevanz für die Nutzenbewertung im Folgenden diskutiert wird:

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Der Großteil der Ereignisse wurde jedoch als nicht schwer eingestuft. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aufgrund der Effektgröße nicht mehr als geringfügig und somit nicht bewertungsrelevant.

Für den PT Konjunktivitis zeigt sich ein wesentlich geringeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Alle auftretenden Ereignisse waren nicht schwer.

Für den PT Follikulitis zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Alle auftretenden Ereignisse waren jedoch nicht schwer und führten nicht zum Therapieabbruch.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass lediglich bei vier Patienten (1,1 %) im Upadacitinib-Arm und bei zwei Patienten (0,6 %) im Dupilumab-Arm Ereignisse auftraten, welche nicht als nicht schwer eingestuft wurden. Dabei handelt es sich im Upadacitinib-Arm um die Ereignisse Dermatitis atopisch und Ekzem, im Dupilumab-Arm war es ebenfalls das Ereignis Dermatitis atopisch. Der Großteil der auftretenden Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes war in beiden Behandlungsarmen den beiden PT Akne und Dermatitis atopisch zuzuordnen. Aus diesem Grund wird die SOC insgesamt nicht als bewertungsrelevant eingestuft, da die Beurteilung der Bewertungsrelevanz auf Ebene des PT Akne erfolgt. Für den PT Dermatitis atopisch zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Für den PT Akne zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Alle auftretenden Ereignisse waren jedoch nicht schwer und führten nicht zum Therapieabbruch.

Für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Der PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ist jedoch ein Laborparameter. Zudem wurde der Großteil der Ereignisse im Upadacitinib-Arm als nicht schwer eingestuft, somit ist das Ergebnis nicht bewertungsrelevant.

Für die SOC Augenerkrankungen zeigt sich ein geringeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Bis auf ein Ereignis waren alle Ereignisse nicht schwer.

Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Dupilumab. Der Großteil der aufgetretenen PT sind jedoch Laborparameter und zudem wurde der Großteil der Ereignisse als nicht schwer eingestuft, somit ist das Ergebnis nicht bewertungsrelevant.

Insgesamt ergeben sich für die Betrachtung der UE der Studie Heads-Up vereinzelt Effekte, die sowohl zum Vorteil (PT Konjunktivitis und SOC Augenerkrankungen) als auch zum Nachteil (Gesamtrate schwere UE, PT Akne und PT Follikulitis) für Upadacitinib gegenüber Dupilumab sind. Die schweren UE setzen sich überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen SOC und PT stammen. Diese Ereignisse traten in den meisten Fällen nur bei einem oder höchstens zwei Patienten pro PT auf. Generell waren die Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Beim überwiegenden Anteil der schweren UE im Upadacitinib-Arm wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen und die meisten schweren UE führten nicht zum Therapieabbruch. Die einzelnen wenigen Ereignisse in der Gesamtrate schwerer UE stellen den deutlichen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten jedoch nicht infrage. Die Ereignisse im Upadacitinib-Arm hinsichtlich der Akne und Follikulitis waren alle nicht schwer und führten nicht zum Therapieabbruch. In der Gesamtschau ergibt sich für Upadacitinib gegenüber Dupilumab weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für die Verträglichkeit.

Ergänzende Studien: Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Tabelle 4-54: Ergebnisse für ergänzende Analysen der UE zu Woche 16 für jugendliche Patienten aus RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)					
UE	47/75 (62,7)	36/76 (47,4)	1,32 [0,99; 1,78] p = 0,0616	1,88 [0,98; 3,59] p = 0,0581	0,15 [-0,00; 0,31] p = 0,0541
SUE	3/75 (4,0)	3/76 (3,9)	1,04 [0,22; 4,98] p = 0,9572	1,04 [0,20; 5,39] p = 0,9582	0,00 [-0,06; 0,06] p = 0,9868
schwere UE	6/75 (8,0)	3/76 (3,9)	2,02 [0,53; 7,76] p = 0,3064	2,09 [0,50; 8,69] p = 0,3129	0,03 [-0,05; 0,12] p = 0,4413
nicht schwere UE	47/75 (62,7)	36/76 (47,4)	1,32 [0,99; 1,78] p = 0,0616	1,88 [0,98; 3,59] p = 0,0581	0,15 [-0,00; 0,31] p = 0,0541
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/75 (2,7)	2/76 (2,6)	1,07 [0,16; 7,36] p = 0,9433	1,06 [0,14; 7,78] p = 0,9569	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Tod führten	0/75 (0,0)	0/76 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
AD-Up					
UE	27/39 (69,2)	17/39 (43,6)	1,59 [1,05; 2,40] p = 0,0284	2,91 [1,15; 7,37] p = 0,0241	0,26 [0,04; 0,47] p = 0,0181
SUE	0/39 (0,0)	0/39 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
schwere UE	3/39 (7,7)	0/39 (0,0)	7,00 [0,37; 131,17] p = 0,1931	7,58 [0,38; 151,72] p = 0,1854	0,08 [-0,01; 0,16] p = 0,0714
nicht schwere UE	26/39 (66,7)	17/39 (43,6)	1,53 [1,00; 2,33] p = 0,0476	2,59 [1,03; 6,49] p = 0,0425	0,23 [0,02; 0,45] p = 0,0352
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/39 (2,6)	1/39 (2,6)	1,00 [0,06; 15,43] p = 1,0000	1,00 [0,06; 16,58] p = 1,0000	0,00 [-0,07; 0,07] p = 1,0000
UE, die zum Tod führten	0/39 (0,0)	0/39 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen. Population: Safety Analysis Set (jugendliche Patienten) Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NA: nicht anwendbar; OR: Odds-Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikosteroide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

In den Gesamtraten der UE zeigen sich bei den UE aller Schweregrade, SUE, nicht schweren UE, schweren UE sowie zum Therapieabbruch führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2. Es traten keine Todesfälle auf.

Bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse (PT Dermatitis atopisch) in der Gesamtrate UE, SUE und schwere UE werden im Vergleich zur Analyse inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse gleichgerichtete Effekte für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 beobachtet (siehe Anhang 4-G).

In der Studie AD-Up war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE und der Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht schweren UE im Upadacitinib + TCS-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo + TCS-Arm. Der Großteil der UE war jedoch nicht schwer. SUE und Todesfälle traten in der Studie AD-Up bei jugendlichen Patienten nicht auf. Für UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich ebenso wie für die schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse (PT Dermatitis atopisch) in der Gesamtrate UE, SUE und schwere UE werden im Vergleich zur Analyse inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse gleichgerichtete Effekte für die Studie AD-Up beobachtet (siehe Anhang 4-G).

In der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sowie in der RCT AD-Up traten keine UE, schweren UE, nicht schweren UE sowie keine SUE von speziellem Interesse mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf. Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt. Die Auswertungen finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für ergänzende Analysen der häufigen UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 16 für jugendliche Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse) und AD-Up aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Measure-Up 1/Measure-Up 2 (Meta-Analyse)					
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
SOC insgesamt	29/75 (38,7)	16/76 (21,1)	1,85 [1,10; 3,11] p = 0,0211	2,37 [1,15; 4,88] p = 0,0190	0,18 [0,03; 0,32] p = 0,0161
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>					
PT Akne	10/75 (13,3)	1/76 (1,3)	10,14 [1,33; 77,26] p = 0,0254	11,56 [1,44; 92,79] p = 0,0213	NA [NA; NA] NA
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					
SOC insgesamt	13/75 (17,3)	3/76 (3,9)	4,62 [1,40; 15,31] p = 0,0122	5,75 [1,53; 21,68] p = 0,0097	0,10 [-0,00; 0,20] p = 0,0511

Endpunkt	Upadacitinib ± TCS	Placebo ± TCS	Upadacitinib ± TCS vs. Placebo ± TCS		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
AD-Up					
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>					
SOC insgesamt	11/39 (28,2)	3/39 (7,7)	3,67 [1,11; 12,14] p = 0,0334	4,71 [1,20; 18,53] p = 0,0264	0,21 [0,04; 0,37] p = 0,0143
<p>In den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde Upadacitinib gegenüber Placebo verglichen, in der Studie AD-Up wurde Upadacitinib + TCS mit Placebo + TCS verglichen. Population: Safety Analysis Set (jugendliche Patienten) Eine Darstellung der SOC/PT (gemäß Häufigkeitskriterien der Formatvorlage) erfolgt in dieser Tabelle, sofern ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurde zusätzlich die Studie als Kovariable in das GLM aufgenommen. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NA: nicht anwendbar; OR: Odds-Ratio, PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikosteroide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Bei schweren UE und SUE trat in keiner SOC und keinem PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf. Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt.

Bei häufigen UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT zeigen sich folgende statistisch signifikante Behandlungseffekte:

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Placebo. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass in beiden Studienarmen bei lediglich einem Patienten Ereignisse auftraten, welche als schwer eingestuft wurden. Es traten keine Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

Für den PT Akne zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Placebo. Alle aufgetretenen Ereignisse waren jedoch nicht schwer und kein Ereignis führte zu einem Therapieabbruch.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 ein häufigeres Auftreten unter der

Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Placebo. Auch hier waren alle aufgetretenen Ereignisse jedoch nicht schwer.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Studie AD-Up ein häufigeres Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib + TCS gegenüber der Behandlung mit Placebo + TCS. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass bei lediglich einem Patient im Upadacitinib + TCS-Arm ein Ereignis auftrat, welches als schwer eingestuft wurde. Dieser Patient im Upadacitinib + TCS-Arm wies ein schweres Ereignis des PT Dermatitis atopisch auf. Insgesamt führte kein Ereignis im Upadacitinib + TCS-Arm zu einem Therapieabbruch.

Insgesamt zeigt sich bei der Betrachtung der ergänzenden Darstellung der placebokontrollierten Studien für jugendliche Patienten ein zu erwachsenen Patienten vergleichbares Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 waren für eine Meta-Analyse geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 aufgeführt, die Ergebnisse der Einzelstudien sind in den Zusatzanalysen abgelegt (13). Die Studie AD-Up wurde aufgrund der begleitenden Behandlung mit TCS und der daraus resultierenden unterschiedlichen Intervention und Komparator im Vergleich zu den Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, sondern separat dargestellt (siehe Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 sowie Abschnitt 4.2.5.3). Zur Visualisierung der Ergebnisse werden die Gesamtraten der UE des Endpunktes Verträglichkeit in Form von Forest-Plots dargestellt (siehe Anhang 4-G).

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Studie Heads-Up gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte zur Morbidität für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) und für die Endpunkte zur Verträglichkeit dargestellt und basieren auf den gleichen Modellen wie die Analyse der Gesamtpopulation.

Eine detaillierte Übersicht der betrachteten Subgruppen befindet sich ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5.

Wenn für eine Interaktion ein p-Wert des Interaktionstest $< 0,05$ in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt und anschließend deren Belegkraft diskutiert. Subgruppenanalysen ohne einen signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen wurden berechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Für die RCT Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese nur ergänzend dargestellt werden.

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durchgeführte Subgruppenanalysen								
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP	Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie
Heads-Up									
Mortalität									
Mortalität	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE.								
Morbidität									
Hautbild (EASI und BSA)	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durchgeführte Subgruppenanalysen								
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP	Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie
Juckreiz (WP-NRS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit									
Gesamtraten	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b	● ^b
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwerwiegende UESI ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwere UESI ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○
nicht schwere UESI ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwere UE nach SOC und PT ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>● A Priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Subgruppenanalysen waren nur für den Endpunkt EASI präspezifiziert. b: Subgruppenanalysen waren nur für die Gesamtrate UE präspezifiziert. c: Subgruppenanalysen für die schweren UESI, nicht schweren UESI und schwerwiegenden UESI werden nur dann berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. d: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur dann berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 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.

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

Tabelle 4-57: Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT Heads-Up

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP	Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie
Heads-Up									
<i>Hautbild (EASI und BSA)</i>									
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	0,6679	0,8909	0,7126	0,1444	0,9821	0,8812	0,5378	0,1865	0,2613
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	0,3906	0,8112	0,2145	0,0826	0,1982	0,9421	0,6061	0,4043	0,2813
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	0,1775	0,4186	0,4495	0,4811	0,6616	0,1601	0,4342	0,4730	0,3292
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	0,6667	0,8923	0,7110	0,1440	0,9820	0,8792	0,5394	0,1871	0,2621
<i>Juckreiz (WP-NRS)</i>									
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	0,4060	0,8925	0,5016	0,0489	0,2277	0,9066	0,6232	0,2619	0,6329
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4	0,9118	0,3467	0,9002	0,1691	0,7039	0,9134	0,7237	0,7194	0,6395

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP	Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie
<i>Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)</i>									
Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0	0,0737	0,8125	0,3383	0,5541	0,6896	0,9249	0,2090	0,8401	0,6452
<i>Gesamtraten UE^a</i>									
UE	0,9804	0,1247	0,9534	0,9157	0,5953	0,0381	0,5881	0,5729	0,1750
SUE	0,9931	0,1565	0,1954	0,1890	ND ^b	0,9118	0,7635	0,6095	0,3189
schwere UE	0,7516	0,0043	0,3633	0,8070	0,2846	0,3718	0,9164	0,4868	0,8660
nicht schwere UE	0,9998	0,0337	0,8175	0,9722	0,8777	0,0666	0,5829	0,3216	0,0850
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,0465	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b	0,8108	ND ^b	ND ^b	ND ^b
<i>UESI^a</i>									
hepatische Störung	0,5747	0,0481	ND ^b	ND ^b	ND ^b	0,1703	0,9574	0,9901	ND ^b
Herpes Zoster	ND ^b	0,6262	0,1093	0,8088	0,4583	0,6340	ND ^b	0,2430	ND ^b
erhöhte Kreatinphosphokinase	0,1963	0,9835	0,0405	0,3090	0,0120	0,2451	0,0027	0,5002	0,7586

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP	Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie
<i>nicht schwere UESI^{a,c}</i>									
nicht schwere hepatische Störung	0,9953	0,1124	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b	ND ^b
nicht schwere erhöhte Kreatinphosphokinase	0,4612	0,4536	0,1852	0,6352	0,1142	0,0614	0,0001	0,0526	0,9386
<i>UE nach SOC und PT^{a,d}</i>									
SOC Augenerkrankungen	0,8698	0,7244	0,3384	0,0759	0,4175	0,1239	0,0216	0,2446	0,9498
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8630	0,3348	0,5323	ND	0,1792	0,7127	0,7550	0,4176	0,0071
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,0398	0,6095	0,6703	0,9081	0,5975	0,5384	0,9398	0,1541	0,0777
PT Follikulitis	0,0703	0,7480	0,3706	0,5146	0,1986	0,8741	0,2586	0,7186	0,3926
PT Konjunktivitis	0,4269	0,3449	0,6167	0,5146	0,6813	0,9349	0,2744	0,5932	0,8732
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,5942	0,3262	0,2742	0,3833	0,6421	0,5087	0,6433	0,5654	0,8366
PT Akne	0,2008	0,1612	0,1520	0,1543	0,7530	0,4998	0,3770	0,2733	0,2283
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,1963	0,9835	0,0405	0,3090	0,0120	0,2451	0,0027	0,5002	0,7586

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter zu Studienbeginn	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	BMI	Baseline-EASI	Baseline-vIGA-AD	Baseline-hsCRP
<p>a: Für die Verträglichkeit werden nur Endpunkte dargestellt, für die mindestens einer der Interaktions-p-Werte dargestellt wurde (jede Subgruppenkategorie umfasst mindestens 10 Personen und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien) bzw. berechenbar war.</p> <p>b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt bzw. Interaktions-p-Wert nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen für binäre Endpunkte). Analysemethode, Analyseset und Imputationsmethode gemäß der jeweiligen Analyse in der Gesamtpopulation des betrachteten Endpunktes. Die Subgruppenvariable wird als Kovariable und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell aufgenommen. Für die Subgruppenanalysen wurden nicht stratifizierte Modelle verwendet.</p> <p>c: Subgruppenanalysen für die schweren UESI, nicht schweren UESI und schwerwiegenden UESI werden nur dann berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird.</p> <p>d: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur dann berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird.</p> <p>BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; ND: nicht dargestellt; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Hautbild (EASI und BSA) – Subgruppen

In der Studie Heads-Up ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2 Juckreiz (WP-NRS) – Subgruppen

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Juckreiz (WP-NRS; Hauptanalysen [Responder-Analysen]) zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0</i>					
<i>Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0489</i>					
weiß	61/235 (26,0)	25/244 (10,2)	2,53 [1,65; 3,89] p < 0,0001	3,07 [1,85; 5,09] p < 0,0001	0,16 [0,09; 0,22] p < 0,0001
asiatisch	20/77 (26,0)	4/78 (5,1)	5,06 [1,81; 14,13] p = 0,0019	6,49 [2,10; 20,05] p = 0,0012	0,21 [0,10; 0,32] p = 0,0002
andere	11/36 (30,6)	0/22 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>Die Anzahl an Patienten mit Response wird gerundet dargestellt, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Die entsprechenden Prozentangaben wurden basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Patienten mit Response berechnet, für den Fall, dass eine MI durchgeführt wurde.</p> <p>Imputationsmethode: modifizierte NRI-C-Imputation (Patienten mit topischer Rescue-Therapie [Änderung Hintergrundtherapie] wurden nicht als Non-Responder imputiert, sondern gingen mit den tatsächlichen Werten in die Analyse ein).</p> <p>Population: ITT-Population</p> <p>Dargestellt sind Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer als Eins bzw. eine RD größer als Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>COVID: Corona Virus Disease; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NA: nicht anwendbar; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>					

Für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Abstammung. Es zeigt sich jedoch in allen Subgruppen ein konstantes Ansprechen im Upadacitinib-Arm mit einem deutlichen Vorteil gegenüber dem Dupilumab-Arm. Der Vorteil von Upadacitinib ist bei asiatischen Patienten etwas deutlicher ausgeprägt als bei weißen Patienten, in beiden Subgruppen jedoch statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten anderer Abstammung ist der Behandlungseffekt nicht berechenbar, da

im Dupilumab-Arm keine Ereignisse auftraten, im Upadacitinib-Arm wiesen hingegen 30,6 % der Patienten eine WP-NRS = 0 auf. Daher zeigt sich auch bei Patienten anderer Abstammung, wie in den anderen beiden Subgruppen, ein deutlicher numerischer Vorteil für Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Diese Effektmodifikation für die Abstammung zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Morbidität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) – Subgruppen

In der Studie Heads-Up ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit – Subgruppen

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für UE zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>UE</i>					
<i>Baseline-EASI: p-Wert der Interaktion: 0,0381</i>					
< Median (26,4)	125/165 (75,8)	106/180 (58,9)	1,29 [1,11; 1,49] p = 0,0010	2,18 [1,37; 3,47] p = 0,0010	0,17 [0,07; 0,27] p = 0,0007
≥ Median (26,4)	146/183 (79,8)	124/164 (75,6)	1,06 [0,94; 1,18] p = 0,3536	1,27 [0,77; 2,11] p = 0,3510	0,04 [-0,05; 0,13] p = 0,3516
<i>schwere UE</i>					
<i>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0043</i>					
weiblich	18/165 (10,9)	2/150 (1,3)	8,18 [1,93; 34,67] p = 0,0043	9,06 [2,07; 39,75] p = 0,0035	0,10 [0,04; 0,15] p = 0,0002
männlich	13/183 (7,1)	13/194 (6,7)	1,06 [0,50; 2,23] p = 0,8774	1,06 [0,48; 2,36] p = 0,8774	0,00 [-0,05; 0,06] p = 0,8775
<i>nicht schwere UE</i>					
<i>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0337</i>					
weiblich	120/165 (72,7)	103/150 (68,7)	1,06 [0,92; 1,22] p = 0,4307	1,22 [0,75; 1,98] p = 0,4289	0,04 [-0,06; 0,14] p = 0,4290
männlich	148/183 (80,9)	120/194 (61,9)	1,31 [1,15; 1,49] p < 0,0001	2,61 [1,63; 4,17] p < 0,0001	0,19 [0,10; 0,28] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>					
<i>Alter zu Studienbeginn: p-Wert der Interaktion: 0,0465</i>					
< 40 Jahre	6/228 (2,6)	4/226 (1,8)	1,49 [0,43; 5,20] p = 0,5345	1,50 [0,42; 5,39] p = 0,5343	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,5311
≥ 40 Jahre	5/120 (4,2)	0/118 (0,0)	10,82 [0,60; 193,49] p = 0,1056	11,29 [0,62; 206,42] p = 0,1022	0,04 [0,01; 0,08] p = 0,0224
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis und Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Baseline-EASI. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei Patienten mit Baseline-EASI < Median (26,4) etwas deutlicher als bei Patienten mit Baseline-EASI ≥ Median (26,4). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei Patienten mit Baseline-EASI < Median (26,4) nicht mehr als geringfügig und diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Verträglichkeit. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei den schweren UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Geschlecht. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei weiblichen Patienten deutlicher als bei männlichen Patienten. Für die nicht schweren UE zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Geschlecht. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist im Gegensatz zu den schweren UE bei männlichen Patienten deutlicher als bei weiblichen Patienten. Eine weitere Effektmodifikation nach Geschlecht zeigt sich nur bei dem UESI hepatische Störung. Daher wird insgesamt jeweils von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Alter zu Studienbeginn. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre deutlicher als in der Altersgruppe < 40 Jahre. Die Behandlungseffekte in beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant, daher werden die Effekte als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>hepatische Störung</i>					
<i>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0481</i>					
weiblich	5/165 (3,0)	0/150 (0,0)	10,01 [0,56; 179,44] p = 0,1179	10,31 [0,57; 188,13] p = 0,1152	0,03 [0,00; 0,06] p = 0,0232
männlich	7/183 (3,8)	5/194 (2,6)	1,48 [0,48; 4,59] p = 0,4933	1,50 [0,47; 4,82] p = 0,4931	0,01 [-0,02; 0,05] p = 0,4924
<i>erhöhte Kreatinphosphokinase</i>					
<i>geografische Region: p-Wert der Interaktion: 0,0405</i>					
US/Puerto Rico/Kanada	11/140 (7,9)	1/131 (0,8)	10,29 [1,35; 78,62] p = 0,0246	11,09 [1,41; 87,11] p = 0,0222	0,07 [0,02; 0,12] p = 0,0031
andere	15/208 (7,2)	10/213 (4,7)	1,54 [0,71; 3,34] p = 0,2789	1,58 [0,69; 3,60] p = 0,2781	0,03 [-0,02; 0,07] p = 0,2751
<i>BMI: p-Wert der Interaktion: 0,0120</i>					
< 25 kg/m ²	9/161 (5,6)	10/169 (5,9)	0,94 [0,39; 2,26] p = 0,8986	0,94 [0,37; 2,38] p = 0,8986	0,00 [-0,05; 0,05] p = 0,8985
≥ 25 – < 30 kg/m ²	11/93 (11,8)	0/110 (0,0)	27,16 [1,62; 454,77] p = 0,0217	30,81 [1,79; 530,31] p = 0,0182	0,12 [0,05; 0,18] p = 0,0004
≥ 30 kg/m ²	6/93 (6,5)	1/65 (1,5)	4,19 [0,52; 34,01] p = 0,1795	4,41 [0,52; 37,57] p = 0,1742	0,05 [-0,01; 0,11] p = 0,0981
<i>Baseline-vIGA-AD: p-Wert der Interaktion: 0,0027</i>					
3 (moderat)	8/174 (4,6)	9/171 (5,3)	0,87 [0,35; 2,21] p = 0,7754	0,87 [0,33; 2,30] p = 0,7754	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7753
4 (schwer)	18/174 (10,3)	2/173 (1,2)	8,95 [2,11; 37,98] p = 0,0030	9,87 [2,25; 43,20] p = 0,0024	0,09 [0,04; 0,14] p = 0,0002

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis und Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; US: United States; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis					

Für das UESI hepatische Störung zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Geschlecht. Hierbei wird ein höherer Anteil von hepatischen Störungen bei weiblichen Patienten bei der Behandlung mit Upadacitinib beobachtet. Die Behandlungseffekte in beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant und derselben Effektrichtung. Daher werden die Effekte als nicht fazitrelevant angesehen.

Für das UESI erhöhte Kreatinphosphokinase zeigen sich drei statistisch signifikante Effektmodifikationen für die Subgruppen geografische Region, BMI und Baseline-vIGA-AD. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich. Aufgrund dessen und aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem UESI um einen Laborparameter handelt und der Behandlungseffekt daher nicht bewertungsrelevant ist, werden diese Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UESI zu Woche 24 für erwachsene Patienten aus RCT Heads-Up mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>nicht schwere erhöhte Kreatinphosphokinase</i>					
<i>Baseline-vIGA-AD: p-Wert der Interaktion: 0,0001</i>					
3 (moderat)	4/174 (2,3)	6/171 (3,5)	0,66 [0,19; 2,28] p = 0,5064	0,65 [0,18; 2,33] p = 0,5061	-0,01 [-0,05; 0,02] p = 0,5035
4 (schwer)	15/174 (8,6)	0/173 (0,0)	30,82 [1,86; 511,11] p = 0,0167	33,72 [2,00; 568,20] p = 0,0146	0,09 [0,04; 0,13] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population: Safety Analysis Set Subgruppenanalysen für die schweren UESI, nicht schweren UESI und schwerwiegenden UESI werden nur dann dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Dargestellt sind Patienten mit Ereignis und Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis					

Für das UESI nicht schwere erhöhte Kreatinphosphokinase zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Baseline-vIGA-AD. Da es sich bei diesem UESI um einen Laborparameter handelt und dieser daher nicht bewertungsrelevant ist, wird diese Effektmodifikation ebenfalls als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für häufige UE aller Schweregrade nach SOC und PT zu Woche 24 für erwachsene Patienten: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT Heads-Up aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Heads-Up					
<i>SOC Augenerkrankungen: SOC insgesamt</i>					
<i>Baseline-vIGA-AD: p-Wert der Interaktion: 0,0216</i>					
3 (moderat)	17/174 (9,8)	19/171 (11,1)	0,88 [0,47; 1,63] p = 0,6840	0,87 [0,43; 1,73] p = 0,6839	-0,01 [-0,08; 0,05] p = 0,6838
4 (schwer)	9/174 (5,2)	30/173 (17,3)	0,30 [0,15; 0,61] p = 0,0009	0,26 [0,12; 0,57] p = 0,0007	-0,12 [-0,19; -0,06] p = 0,0003

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

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: SOC insgesamt					
<i>Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie: p-Wert der Interaktion: 0,0071</i>					
ja	6/180 (3,3)	4/175 (2,3)	1,46 [0,42; 5,08] p = 0,5535	1,47 [0,41; 5,32] p = 0,5532	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,5497
nein	11/168 (6,5)	0/169 (0,0)	23,14 [1,37; 389,48] p = 0,0292	24,75 [1,45; 423,54] p = 0,0268	0,07 [0,03; 0,10] p = 0,0006
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: SOC insgesamt					
<i>Alter zu Studienbeginn: p-Wert der Interaktion: 0,0398</i>					
< 40 Jahre	102/228 (44,7)	96/226 (42,5)	1,05 [0,85; 1,30] p = 0,6276	1,10 [0,76; 1,59] p = 0,6275	0,02 [-0,07; 0,11] p = 0,6274
≥ 40 Jahre	59/120 (49,2)	37/118 (31,4)	1,57 [1,14; 2,17] p = 0,0064	2,12 [1,25; 3,59] p = 0,0054	0,18 [0,06; 0,30] p = 0,0044
SOC Untersuchungen: PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht					
<i>geografische Region: p-Wert der Interaktion: 0,0405</i>					
US/Puerto Rico/Kanada	11/140 (7,9)	1/131 (0,8)	10,29 [1,35; 78,62] p = 0,0246	11,09 [1,41; 87,11] p = 0,0222	0,07 [0,02; 0,12] p = 0,0031
andere	15/208 (7,2)	10/213 (4,7)	1,54 [0,71; 3,34] p = 0,2789	1,58 [0,69; 3,60] p = 0,2781	0,03 [-0,02; 0,07] p = 0,2751
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,0120					
< 25 kg/m ²	9/161 (5,6)	10/169 (5,9)	0,94 [0,39; 2,26] p = 0,8986	0,94 [0,37; 2,38] p = 0,8986	0,00 [-0,05; 0,05] p = 0,8985
≥ 25 – < 30 kg/m ²	11/93 (11,8)	0/110 (0,0)	27,16 [1,62; 454,77] p = 0,0217	30,81 [1,79; 530,31] p = 0,0182	0,12 [0,05; 0,18] p = 0,0004
≥ 30 kg/m ²	6/93 (6,5)	1/65 (1,5)	4,19 [0,52; 34,01] p = 0,1795	4,41 [0,52; 37,57] p = 0,1742	0,05 [-0,01; 0,11] p = 0,0981

Endpunkt	Upadacitinib	Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>Baseline-vIGA-AD: p-Wert der Interaktion: 0,0027</i>					
3 (moderat)	8/174 (4,6)	9/171 (5,3)	0,87 [0,35; 2,21] p = 0,7754	0,87 [0,33; 2,30] p = 0,7754	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,7753
4 (schwer)	18/174 (10,3)	2/173 (1,2)	8,95 [2,11; 37,98] p = 0,0030	9,87 [2,25; 43,20] p = 0,0024	0,09 [0,04; 0,14] p = 0,0002
<p>Population: Safety Analysis Set Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur dann berechnet, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Dargestellt sind Patienten mit Ereignis und Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.</p> <p>BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; US: United States; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>					

Für häufige UE nach SOC und PT zeigen sich für folgende Ereignisse statistisch signifikante Effektmodifikationen:

Für die SOC Augenerkrankungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Baseline-vIGA-AD. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei Patienten mit vIGA-AD 4 (schwer) deutlicher als bei Patienten mit vIGA-AD 3 (moderat). Diese Effektmodifikation für den Baseline-vIGA-AD zeigt sich bis auf das nicht bewertungsrelevante PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht bzw. das UESI erhöhte Kreatinphosphokinase in keinem weiteren Endpunkt zur Verträglichkeit. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei Patienten ohne Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie deutlicher als bei Patienten mit Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie. Diese Effektmodifikation nach Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt der Verträglichkeit. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Alter. Der Effekt zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei Patienten ≥ 40 Jahre deutlicher als bei Patienten < 40 Jahre. Weitere

Effektmodifikationen nach Alter zeigen sich nur bei den UE, die zum Therapieabbruch führten. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht der SOC Untersuchungen zeigen sich drei statistisch signifikante Effektmodifikationen für die Subgruppen geografische Region, BMI und Baseline-vIGA-AD. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich. Aufgrund dessen und aufgrund der Tatsache, dass es sich bei diesem PT um einen Laborparameter handelt und der Behandlungseffekt daher nicht bewertungsrelevant ist, werden diese Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant angesehen.

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).

Studie	Quelle
Heads-Up	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (66) Studienpublikation (46) Studienregistereinträge (49-52) Zusatzanalysen (69)
Measure-Up 1 ^a	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (53) Studienpublikation (47) Studienregistereinträge (54-56) Zusatzanalysen (13)
Measure-Up 2 ^a	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (57) Studienpublikation (47) Studienregistereinträge (58-60) Zusatzanalysen (13)
AD-Up ^a	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (61) Studienpublikation (48) Studienregistereinträge (62-65) Zusatzanalysen (70)
a: Die Studien werden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten zu prüfen.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige**

Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, liegt eine relevante Studie mit erwachsenen Patienten gegenüber der ZVT Dupilumab vor. Drei weitere placebokontrollierte Studien werden ergänzend dargestellt, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten zu prüfen, da keine direktvergleichende Evidenz gegenüber der ZVT Dupilumab für jugendliche Patienten vorliegt.

Evidenzstufe

Die vorliegende Studie Heads-Up (M16-046), die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet wird, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 5 5. Kapitel 6. Abschnitt der VerfO des G-BA). Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Dupilumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab.

Die randomisierten, placebokontrollierten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up werden als ergänzende Evidenz zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen auf jugendliche Patienten dargestellt. Jedoch werden diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Daher erfolgte keine Einstufung der Evidenzstufe, der Studienqualität und der Validität der Endpunkte für diese Studien.

Studienqualität

Die Studie Heads-Up wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, durchgeführt.

Insgesamt wurden 692 Patienten in der Studie Heads-Up mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 348, Dupilumab: N = 344). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Krankheitsschwere vIGA-AD (moderat [3] versus schwer [4]) und Alter (< 40, ≥ 40 – < 65, ≥ 65 Jahre). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Im vorliegenden Dossier wird für alle Analysen Woche 24 als Hauptanalysezeitpunkt dargestellt. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA, bezüglich des Auswertzeitpunktes bei chronischen Erkrankungen mindestens 24 Wochen zu beobachten.

Die herangezogene klinische Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppeneinteilung, doppelte Verblindung, aktivkontrolliert) und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung ist das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als niedrig zu bewerten. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Aussagesicherheit der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der Verträglichkeit. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.

Ein mögliches hohes Verzerrungspotenzial konnte für alle Endpunkte der Morbidität aufgrund des Anteils fehlender Werte von knapp über 10 % nicht ausgeschlossen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabgestuft, wenn die Ergebnisse der Hauptanalyse (Responder-Analyse) und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, was nachfolgend beschrieben wird.

Fehlende Werte aufgrund von COVID-19 wurden mittels MI ersetzt, sonstige fehlende Werte und Werte nach Initiierung der systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie wurden in der Hauptanalyse (Responder-Analyse) als Non-Responder gewertet. Bei den ergänzenden stetigen Analysen wurden alle beobachteten Werte in einem geeigneten Modell berücksichtigt mit Ausnahme der Werte nach Initiierung der systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden für alle Hauptanalysen (Responder-Analysen) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen alle tatsächlich fehlenden Werte mit einer MI ersetzt wurden. Bei konsistenten Ergebnissen der Hauptanalyse (Responder-Analyse) und Sensitivitätsanalyse zu Morbiditätsendpunkten zu Woche 24 wird für die vorliegende Fragestellung jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse (Responder-Analyse) nicht bestätigt, wird ein Anhaltspunkt für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die UE mittels Häufigkeiten und des relativen Risikos analysiert. Es liegen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vor, daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wird daher ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

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.

Hintergrund

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Upadacitinib ist für die kontinuierliche Anwendung vorgesehen, weshalb die Zielpopulation von Upadacitinib Patienten sind, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Der Leidensdruck der Patienten in dieser Zielpopulation ist sehr groß, insbesondere wegen des häufig unerträglichen Juckreizes und sichtbarer Hautläsionen, Einschränkungen im sozialen Umfeld und psychischer Belastungen. Um eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichen zu können, ist eine kontinuierliche systemische Therapie notwendig. Die bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten sind jedoch nicht für alle Patienten befriedigend oder ausreichend. Daraus ergibt sich ein hoher Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die kontinuierlich angewendet werden können, um die Erkrankung langfristig kontrollieren,

Krankheitsschübe verhindern und somit die Krankheitslast der Patienten nachhaltig verringern zu können.

Mit der Zulassung von Upadacitinib werden nun die wenigen bisherigen Therapiemöglichkeiten um einen kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus der direkt vergleichenden Studie Heads-Up zeigen weiterhin deutliche Vorteile von Upadacitinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab. Für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD ist nun mit Upadacitinib ein selektiver JAK-Inhibitor verfügbar, mit dem als kontinuierliche systemische Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

Ableitung des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab

Der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wird im vorliegenden Dossier auf Basis der direkt vergleichenden Studie Heads-Up (M16-046) abgeleitet.

Die vorliegende Studie Heads-Up (M16-046) ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, untersucht. Die Studienpopulation entspricht den erwachsenen Patienten der Fragestellung und die Intervention im Vergleichsarm erfüllt die vom G-BA festgelegte ZVT Dupilumab. Damit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab und ein Zusatznutzen wird basierend auf dieser Studie abgeleitet.

Zusätzlich werden drei relevante placebokontrollierte Studien zur Durchführung eines Evidenztransfers von erwachsenen auf jugendliche Patienten ergänzend dargestellt, da keine direktvergleichende Evidenz gegenüber der ZVT für jugendliche Patienten vorliegt. Zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung der Evidenz werden die Daten der jugendlichen Patienten zu Woche 16 den Daten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 aus der Studie Heads-Up gegenübergestellt. Die Eignung der Daten wurde geprüft und die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer sind erfüllt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten ist im Anwendungsgebiet der AD prinzipiell möglich, da sowohl Pathogenese als auch Krankheitsbild bei jugendlichen und erwachsenen Patienten hinreichend ähnlich sind (25). Die Ergebnisse der jugendlichen Patienten, die zur Prüfung der Voraussetzungen einer Übertragung der Evidenz den Daten der erwachsenen Patienten gegenübergestellt wurden, unterstützen die Ergebnisse der Studie Heads-Up und zeigen gleichgerichtete Effekte über alle Endpunkte hinweg. In der

Studie Heads-Up zeigt sich darüber hinaus keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter. Entsprechend ist ein Evidenztransfer und somit die Ableitung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten basierend auf den Daten der Hauptstudie Heads-Up durchführbar.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
Heads-Up				
<i>Hautbild (EASI und BSA)</i>				
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	227/348 (65,3)	197/344 (57,3)	RR: 1,14 [1,01; 1,28] p = 0,0344	
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	277/348 (79,6)	263/344 (76,4)	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p = 0,3034	
ergänzend: Verbesserung des EASI	-23,61 (N = 347)	-20,49 (N = 341)	MWD: -3,12 [-3,89; -2,35] p < 0,0001 Hedges' g: -0,61 [-0,76; -0,45] p < 0,0001	
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	
ergänzend: Verbesserung der BSA	-33,77 (N = 347)	-27,34 (N = 341)	MWD: -6,43 [-8,00; -4,87] p < 0,0001 Hedges' g: -0,62 [-0,77; -0,46] p < 0,0001	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
Juckreiz (WP-NRS)				
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	92/348 (26,4)	29/344 (8,4)	RR: 3,14 [2,12; 4,63] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS \geq 4	212/348 (60,8)	178/344 (51,7)	RR: 1,18 [1,03; 1,34] p = 0,0165	
ergänzend: Verbesserung der WP-NRS	-4,71 (N = 346)	-3,26 (N = 340)	MWD: -1,46 [-1,74; -1,17] p < 0,0001 Hedges' g: -0,76 [-0,92; -0,61] p < 0,0001	
Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)				
Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0	99/348 (28,5)	58/344 (16,9)	RR: 1,69 [1,27; 2,26] p = 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ergänzend: Verbesserung des HN-PGIS	-2,34 (N = 346)	-1,68 (N = 338)	MWD: -0,65 [-0,80; -0,50] p < 0,0001 Hedges' g: -0,66 [-0,81; -0,50] p < 0,0001	
Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT				
UE	271/348 (77,9)	230/344 (66,9)	RR: 1,16 [1,06; 1,28] p = 0,0013	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	14/348 (4,0)	7/344 (2,0)	RR: 1,98 [0,81; 4,84] p = 0,1355	
schwere UE	31/348 (8,9)	15/344 (4,4)	RR: 2,04 [1,12; 3,72] p = 0,0192	
nicht schwere UE	268/348 (77,0)	223/344 (64,8)	RR: 1,19 [1,08; 1,31] p = 0,0005	
UE, die zum Therapie- abbruch führten	11/348 (3,2)	4/344 (1,2)	RR: 2,72 [0,87; 8,45] p = 0,0841	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
UE, die zum Tod führten	1/348 (0,3)	0/344 (0,0)	RR: 2,97 [0,12; 72,55] p = 0,5051	
SOC Augen- erkrankungen	26/348 (7,5)	49/344 (14,2)	RR: 0,52 [0,33; 0,82] p = 0,0051	
PT Konjunktivitis	5/348 (1,4)	35/344 (10,2)	RR: 0,14 [0,06; 0,36] p < 0,0001	
PT Follikulitis	22/348 (6,3)	4/344 (1,2)	RR: 5,44 [1,89; 15,61] p = 0,0017	
PT Akne	64/348 (18,4)	11/344 (3,2)	RR: 5,75 [3,09; 10,71] p < 0,0001	

a: Patienten mit Ereignis zu Woche 24 bzw. mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24
Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR.
Für kontinuierliche Endpunkte werden die mittlere Veränderung und die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingingen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.
Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Hautbild, Juckreiz und Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich stellt ein RR größer Eins bzw. eine MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.
BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Hautbild (EASI und BSA)

Veränderungen im Hautbild und damit im äußeren Erscheinungsbild können zu einer erheblichen Belastung der Patienten führen (20), weshalb eine Verringerung der betroffenen Hautbereiche sowie eine Verbesserung der Läsionen einen großen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil bei dem Endpunkt Hautbild gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl bei der vollständigen Erscheinungsfreiheit als auch bei der Verbesserung der Läsionen und der Verringerung der betroffenen Hautbereiche.

In der Studie Heads-Up erreichten zu Woche 24 mit 28,7 % der Patienten im Upadacitinib-Arm deutlich mehr Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit (EASI 100) als im Dupilumab-Arm, in dem es 14,0 % der Patienten waren. Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines EASI 100 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$).

Zu Woche 24 war der Anteil an Patienten mit einem EASI 90 unter der Behandlung mit Upadacitinib ebenfalls höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (65,3 % versus 57,3 %). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines EASI 90 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,01; 1,28]; $p = 0,0344$).

Bei der Betrachtung des EASI 75 zu Woche 24 war der Anteil an Patienten unter der Behandlung mit Upadacitinib höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (79,6 % versus 76,4 %). Es kann unter der Behandlung mit Upadacitinib ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines EASI 75 gegenüber Dupilumab gezeigt werden.

Die Analyse des Anteils an Patienten mit einer BSA = 0 bestätigt die Analyse des EASI. Im Upadacitinib-Arm erreichten 28,7 % der Patienten eine BSA = 0, im Dupilumab-Arm waren es 14,0 % der Patienten. Auch hier zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer BSA = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$).

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen eines EASI 100, EASI 90, EASI 75 und BSA = 0, in denen tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse.

Die ergänzend herangezogenen stetigen Analysen des EASI und der BSA bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen (Responder-Analysen). Bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline zeigt sich eine größere Verbesserung des EASI unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-23,61 LS MW im Upadacitinib-Arm, -20,49 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 3 Punkten des EASI (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,12 [-3,89; -2,35]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,61 [-0,76; -0,45]; $p < 0,0001$). Ebenso zeigte sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung der BSA unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-33,77 LS MW im Upadacitinib-Arm, -27,34 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 6,5 Prozentpunkten der BSA (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -6,43 [-8,00; -4,87]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,62 [-0,77; -0,46]; $p < 0,0001$).

Ein EASI von ≥ 23 (27) bzw. $\geq 21,1$ (16) wird in der Literatur als schwerwiegend eingestuft. Die BSA wird mit einem Grenzwert ≥ 40 in der Literatur als schwerwiegend eingestuft (27). In

der vorliegenden Studie beträgt der mediane EASI zu Baseline 27,3 im Upadacitinib-Arm bzw. 25,5 im Studienarm mit Dupilumab. Die mediane BSA zu Baseline wurde für Upadacitinib mit 42,0 und im Dupilumab-Arm mit 40,0 ermittelt.

Damit liegt für den Endpunkt Hautbild (EASI und BSA) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Hautbild**.

Juckreiz (WP-NRS)

Eines der Leitsymptome bei AD-Patienten stellt der starke Juckreiz dar, der zu Schlafstörungen, einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und psychosozialen Auswirkungen führen kann (15, 33, 34, 71, 72). Daher besteht ein großer therapeutischer Bedarf für kontinuierlich anwendbare systemische Therapien, die diesen belastenden Juckreiz deutlich verbessern.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil beim Endpunkt Juckreiz gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl beim vollständigen Abklingen des Juckreizes als auch bei der Verbesserung des Juckreizes.

In der Studie Heads-Up haben deutlich mehr Patienten im Upadacitinib-Arm zu Woche 24 ein vollständiges Abklingen des Juckreizes (WP-NRS = 0) erreicht (26,4 % versus 8,4 %) im Vergleich zum Dupilumab-Arm. Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer WP-NRS = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 3,14 [2,12; 4,63]; $p < 0,0001$). Auch der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 24 war unter Upadacitinib höher als unter Dupilumab (60,8 % versus 51,7 %). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,18 [1,03; 1,34]; $p = 0,0165$).

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen einer WP-NRS = 0 und für die Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 , in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen (Responder-Analysen). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse.

Die ergänzend herangezogene stetige Analyse der WP-NRS bestätigt das Ergebnis der Hauptanalysen (Responder-Analysen). Es zeigt sich bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline eine größere Verbesserung der WP-NRS unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-4,71 LS MW im Upadacitinib-Arm, -3,26 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 1,5 Punkten der WP-NRS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,46 [-1,74; -1,17]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,76 [-0,92; -0,61]; $p < 0,0001$).

Eine WP-NRS von ≥ 7 wird in der Literatur als schwerwiegend eingeordnet (73). Die mediane WP-NRS zu Baseline betrug in der vorliegenden Studie 7,5 im Upadacitinib-Arm und 7,71 im Dupilumab-Arm.

Damit liegt für den Endpunkt Juckreiz (WP-NRS) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Juckreiz**.

Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)

Hautläsionen, die an sichtbaren Körperstellen, wie dem Gesicht oder Hals auftreten, stellen eine zusätzliche Belastung für Patienten mit AD dar, weswegen eine Verbesserung der Symptomatik und deren Einfluss auf die Alltagsaktivitäten für den Patienten sehr relevant ist (18-20).

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil bei dem Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl beim vollständigen Abklingen als auch bei der Verbesserung der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten in der Studie Heads-Up zu Woche 24 mehr Patienten ein vollständiges Abklingen der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS = 0) als im Vergleichsarm mit Dupilumab (28,5 % versus 16,9 %). Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines HN-PGIS = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,27; 2,26]; p = 0,0003).

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen eines HN-PGIS = 0, in der tatsächlich fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse (Responder-Analyse). Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse.

Die ergänzend herangezogene stetige Analyse des HN-PGIS bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (Responder-Analyse). Bei Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline zeigt sich eine größere Verbesserung des HN-PGIS unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Dupilumab (-2,34 LS MW im Upadacitinib-Arm, -1,68 LS MW im Dupilumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 0,7 Punkten des HN-PGIS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,65 [-0,80; -0,50]; p < 0,0001). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,66 [-0,81; -0,50]; p < 0,0001).

Ein HN-PGIS ≥ 4 wird per Definition als schwerwiegend eingeordnet, denn ein HN-PGIS = 4 bedeutet nach Selbsteinschätzung des Patienten, dass seine Symptome im Kopf-Hals-Bereich mittelgradig schwer sind und nicht ignoriert werden können sowie die täglichen Aktivitäten

gelegentlich einschränken (74). Der mediane HN-PGIS zu Baseline betrug in der vorliegenden Studie 4,0 sowohl im Upadacitinib- als auch im Dupilumab-Arm.

Damit liegt für den Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich**.

Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT

Bei der AD handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung, die Mortalitätsraten ähnlich denjenigen zur Gesamtbevölkerung aufweist. Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Endpunkt ist deswegen nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden bei der Beschreibung zur Verträglichkeit dargestellt.

In der Studie Heads-Up zeigen sich in den Gesamtraten der UE bei den SUE, zum Therapieabbruch führenden UE und zum Tod führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtrate UE sowie die Gesamtrate nicht schwerer UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab, der jeweils jedoch aufgrund der nicht mehr als geringfügigen Effektgröße nicht bewertungsrelevant ist.

Für die Gesamtrate schwerer UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Die schweren UE setzen sich überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen SOC und PT stammen. Diese Ereignisse traten in den meisten Fällen nur bei einem oder höchstens zwei Patienten pro PT auf. Eine Ausnahme bildet der PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, das bei sieben Patienten (mit je einem Ereignis) im Upadacitinib-Arm auftrat und bei sechs Patienten (mit insgesamt sieben Ereignisse) im Dupilumab-Arm auftrat. Der PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ist jedoch ein Laborparameter und stellt damit kein patientenrelevantes Ereignis dar. Generell sind die Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Der Großteil der auftretenden Ereignisse im Upadacitinib-Arm führte überwiegend nicht zu einem Therapieabbruch. Für die schweren UE im Upadacitinib-Arm wurde für die überwiegende Mehrheit der Ereignisse zudem kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Bei Betrachtung der einzelnen UESI traten keine bewertungsrelevanten Unterschiede auf.

Bei Betrachtung der bewertungsrelevanten UE auf SOC/PT-Ebene zeigten sich Vorteile für Upadacitinib gegenüber Dupilumab in dem PT Konjunktivitis und der SOC Augenerkrankungen sowie Nachteile für Upadacitinib gegenüber Dupilumab in dem PT Akne

und dem PT Follikulitis. Alle Ereignisse des PT Akne und PT Follikulitis waren jeweils nicht schwer und kein Ereignis führte zu einem Therapieabbruch.

Für die UE ergeben sich somit insgesamt Effekte, die sowohl zum Vorteil (PT Konjunktivitis und SOC Augenerkrankungen) als auch zum Nachteil (Gesamtrate schwere UE, PT Akne und PT Follikulitis) für Upadacitinib gegenüber Dupilumab sind.

In der Gesamtschau kann daher für Upadacitinib gegenüber Dupilumab **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** für die **Verträglichkeit** abgeleitet werden.

Subgruppenanalysen

Es traten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen auf.

Zusammenfassung

Wie in Tabelle 4-75 beschrieben, ergeben sich unter der Behandlung mit Upadacitinib zahlreiche deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT und dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab. Insgesamt weist Upadacitinib eine bisher nicht erreichte Wirksamkeit auf und damit verglichen mit Dupilumab eine deutliche Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele wie der Verbesserung des Hautbildes sowie des für den Patienten sehr belastenden Juckreizes und der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich. Dabei ist Upadacitinib nicht nur beim Erreichen einer Verbesserung dieser Therapieziele sondern auch beim Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit und eines vollständigen Abklingens des Juckreizes sowie der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich Dupilumab deutlich überlegen. Damit kann mit Upadacitinib als kontinuierlicher systemischer Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

In der Gesamtschau ergeben sich somit für Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up ein Zusatznutzen aufgrund zahlreicher positiver Effekte in der Morbidität und kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit.

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 und am Anfang von Abschnitt 4.4.2 erläutert, wurden die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer geprüft und sind erfüllt. Damit ist die Übertragung der Evidenz und des abgeleiteten Zusatznutzens der Studie Heads-Up von erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten gerechtfertigt.

Insgesamt kann somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Upadacitinib bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard Dupilumab abgeleitet werden.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> Hautbild (EASI und BSA) (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) Juckreiz (WP-NRS) (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) 	-
BSA: Körperoberfläche, EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale	

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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	erheblich (Hinweis)

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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

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.

(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.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.

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.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-182-z (2020-B-215). Upadacitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Schreiben vom 28.06.2021. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV am 07. Oktober 2020. Beratungsanforderung 2020-B-215. 2020.
4. Europäische Kommission (EC). VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES. 2006.
5. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision P/0214/2020 of 17 June 2020 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for upadacitinib (RINVOQ), (EMA-001741-PIP04-17-M01) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. EMA/304630/2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0214/2020-ema-decision-17-june-2020-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf. [Zugriff am: 24.03.2021]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.11.2020]
7. Zentrale Ethikkommission. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. Deutsches Ärzteblatt. 2004;Jg. 101(Heft 22):A1613-A7.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) BfAuMB, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), . Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. 2017.
9. European Medicines Agency (EMA). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. 2013.
10. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib. 2017.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A19-75.

Stand 28.11.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf. [Zugriff am: 23.06.2020]

13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen zu den Studien M16-045 (Measure-Up 1) und M18-891 (Measure-Up 2). 2021.
14. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One. 2011;6(4):e17520.
15. Werfel TA, W.; Ahrens, F.; Augustin, M.; Biedermann, T.; Diepgen, T.; Fölster-Holst, R.; Gieler, U.; Heratizadeh, A.; Kahle, J.; Kapp, A.; Nast, A.; Nemat, K.; Ott, H.; Przybilla, B.; Roecken, M.; Schlaeger, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schmitt, J.; Schwennesen, T.; Staab, D.; Worm, M. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(1):e1-75.
16. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015;172(5):1353-7.
17. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.
18. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1):226-32.
19. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(5):1110-8.
20. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(3):207-18.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A17-63. Stand 27.02.2018. 2018.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Risankizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.05.2021]

23. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):96-102.
24. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):800-7.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.06.2020]
26. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1_suppl):10S-6S.
27. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316-21.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017.
29. Silverberg JI, Simpson, E. L., Litcher-Kelly, L., McDonald, J., Calimlim, B. M., Leshem, Y. A.,. Psychometric evaluation of three patient-reported outcome questionnaires assessing the symptoms and impacts of atopic dermatitis in adults and adolescents. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Congress (virtual). December 13-14, 2020. 2020.
30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4C - Dupilumab (Dupixent®). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28_Modul4C_Dupilumab.pdf. [Zugriff am: 18.06.2020]
31. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Nikai E, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1156-61.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixekizumab. 2017.
33. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):18-25.
34. Huet F, Faffa MS, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E. Characteristics of Pruritus in Relation to Self-assessed Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(3):279-83.
35. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):719-26.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 17. Mai 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf. [Zugriff am: 05.11.2020]
37. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbe A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):761-9.
38. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung–AM-NutzenV). 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 26.03.2021]
39. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13141.
40. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2012;12:30.
41. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>. [Zugriff am: 12.05.2021]
43. Higgins JPT, Green, S.,. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
44. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]
45. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004.
46. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021.
47. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151-68.
48. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169-81.
49. ClinicalTrials.gov. NCT03738397. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Heads Up). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397>. [Zugriff am: 07.07.2021]
50. EU-CTR. EUCTR2018-002264-57. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2018-002264-57. [Zugriff am: 07.07.2021]
51. ICTRP. EUCTR2018-002264-57. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: <http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE>. [Zugriff am: 07.07.2021]

52. ICTRP. NCT03738397. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Heads Up). 2021. Verfügbar unter: ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397. [Zugriff am: 07.07.2021]
53. AbbVie Inc. Clinical Study Report - M16-045 (Measure-Up 1) - Interim CSR Woche 16. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2020.
54. ClinicalTrials.gov. NCT03569293. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) (Measure Up 1). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293>. [Zugriff am: 07.07.2021]
55. EU-CTR. EUCTR2017-005125-20. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005125-20. [Zugriff am: 07.07.2021]
56. ICTRP. NCT03569293. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) - Measure Up 1. 2021. Verfügbar unter: ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569293. [Zugriff am: 07.07.2021]
57. AbbVie Inc. Clinical Study Report. M18-891 (Measure-Up 2) - Interim CSR (Woche 16). A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2020.
58. ClinicalTrials.gov. NCT03607422. A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03607422>. [Zugriff am: 07.07.2021]
59. EU-CTR. EUCTR2018-001383-28. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001383-28. [Zugriff am: 07.07.2021]
60. ICTRP. NCT03607422. A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - (Measure Up 2). 2021. Verfügbar unter: ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607422. [Zugriff am: 07.07.2021]
61. AbbVie Inc. Clinical Study Report. M16-047 (AD-Up) - Interim CSR (Woche 16). A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2020.
62. ClinicalTrials.gov. NCT03568318. A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe

Atopic Dermatitis (AD Up). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568318>. [Zugriff am: 07.07.2021]

63. ICTRP. NCT03568318. A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD Up). 2021. Verfügbar unter: ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568318. [Zugriff am: 07.07.2021]

64. EU-CTR. EUCTR2017-005126-37. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005126-37. [Zugriff am: 07.07.2021]

65. ICTRP. EUCTR2017-005126-37. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021. Verfügbar unter: ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005126-37-CZ. [Zugriff am: 07.07.2021]

66. AbbVie Inc. Clinical Study Report - M16-046 (Heads-Up) - Final CSR. A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2021.

67. Hanifin JM, Rajka, G., . Diagnostics features of atopic dermatitis. Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl. 1980;92:44-7.

68. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, et al. Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(6):1263-72.

69. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen zur Studie M16-046 (Heads-Up). 2021.

70. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen zur Studie M16-047 (AD-Up). 2021.

71. Sánchez-Pérez J D-TE, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(1):44-52.

72. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):491-8.

73. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):759-60.

74. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol - M16-046. A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. VERSION: 4.0, DATE: 10 November 2020. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 June 30;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.07.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 June 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp upadacitinib/	747
2	upadacitinib.mp.	766
3	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	115
4	rinvoq.mp.	22
5	1 or 2 or 3 or 4	778
6	exp dermatitis/	185358
7	exp neurodermatitis/	4228
8	exp eczema/	35518
9	neurodermatit*.mp.	4071
10	dermatit*.mp.	154477
11	eczema.mp.	52723
12	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	124
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	211336
14	random*.tw.	1691135
15	placebo*.mp.	487453
16	double-blind*.tw.	226548
17	14 or 15 or 16	1965872
18	5 and 13 and 17	47

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 30, 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.07.2021	
Zeitsegment	1946 to June 30, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	upadacitinib.mp.	185
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	18
3	rinvoq.mp.	7

4	1 or 2 or 3	189
5	exp dermatitis/	107270
6	exp neurodermatitis/	1559
7	exp eczema/	11671
8	neurodermatit*.mp.	1757
9	dermatit*.mp.	96785
10	eczema.mp.	22585
11	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	68
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	134226
13	randomi#ed controlled trial.pt.	536167
14	randomi#ed.mp.	945213
15	placebo.mp.	226416
16	13 or 14 or 15	1006290
17	4 and 12 and 16	9

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2021;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.07.2021	
Zeitsegment	May 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	upadacitinib.mp.	333
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	102
3	rinvoq.mp.	1
4	1 or 2 or 3	362
5	exp dermatitis/	4196
6	exp neurodermatitis/	70
7	exp eczema/	1105
8	neurodermatit*.mp.	145
9	dermatit*.mp.	9163
10	eczema.mp.	4092
11	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	8
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	11602
13	4 and 12	37

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i> (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.07.2021
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq [Intervention]
Treffer	51

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.07.2021
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR "ABT 494" OR ABT-494 OR Rinvoq
Treffer	36

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx ^a
Datum der Suche	06.07.2021
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq
Treffer	72
<p>a: Die Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) wurde zum genannten Zeitpunkt unter der Internetadresse http://ictrptest.azurewebsites.net/ durchgeführt. Zum 20. Juli 2021 informierte das ICTRP, dass diese Internetadresse ihre Gültigkeit verloren hat und durch die Adresse https://trialssearch.who.int/ ersetzt wurde.</p>	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
1	Anonymous. 2020. Revolutionizing Atopic Dermatitis. British Journal of Dermatology. Conference: Revolutionizing Atopic Dermatitis Symposium, RAD 2020. Virtual, 183 (4) (no pagination)	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960855	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049138	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) Given With Methotrexate (MTX) in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066389	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(5)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365649	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629159	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT02675426	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675426	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706847	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02706873	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706873	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706951	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(11)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720523	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782663	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819635	A1 Patientenpopulation
(14)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925117	A3 Vergleichstherapie
(15)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955212	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006068	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086343	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(18)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104374	A1 Patientenpopulation
(19)	NCT03104400	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104400	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adults With Active Ankylosing Spondylitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178487	A1 Patientenpopulation
(21)	NCT03345823	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345823	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345836	A1 Patientenpopulation
(23)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345849	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT03358693	Molecular Signatures in Inflammatory Skin Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358693	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(25)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568318	A3 Vergleichstherapie
(26)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569293	A3 Vergleichstherapie
(27)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607422	A3 Vergleichstherapie
(28)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646604	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653026	A1 Patientenpopulation
(30)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661138	A6 Studiendauer
(31)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682705	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(32)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725202	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823378	A1 Patientenpopulation
(35)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978520	A1 Patientenpopulation
(36)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159597	A5 Studientyp
(37)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161898	A1 Patientenpopulation
(38)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169373	A1 Patientenpopulation
(39)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195698	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(40)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267536	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340115	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430855	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Elsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451772	A1 Patientenpopulation
(44)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497597	A1 Patientenpopulation
(45)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541810	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(46)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574492	A1 Patientenpopulation
(47)	NCT04666675	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Change in Disease State in Participants Aged 12-75 Years With Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666675	A3 Vergleichstherapie
(48)	NCT04758117	A Study to Assess the Change in Disease State in Adult Participants Being Treated With Oral Upadacitinib Tablets in Participants With Oligo- or Poly-articular Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04758117	A1 Patientenpopulation
(49)	NCT04846244	A Study of the Change in Early and Sustained Pain Control in Radiographic Axial Spondylarthritis in Adult Participants Receiving Upadacitinib. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846244	A1 Patientenpopulation
(50)	NCT04927975	Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity With Oral Tablets of Upadacitinib in Adult Participants With Non-Segmental Vitiligo. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927975	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
(51)	2013-002358-57	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 Given with Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002358-57	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(52)	2013-003530-33	Phase 2 Study, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) with ABT-494. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003530-33	A1 Patientenpopulation
(53)	2013-003984-72	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 with Background Methotrexate (MTX) in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis (RA) EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003984-72	A1 Patientenpopulation
(54)	2014-003240-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003240-12	A1 Patientenpopulation
(55)	2015-003332-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003332-13	A1 Patientenpopulation
(56)	2015-003333-95	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Backg.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003333-95	A1 Patientenpopulation
(57)	2015-003334-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Once Daily Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in MTX-Naïve Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003334-27	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(58)	2015-003335-35	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects with Moderately EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003335-35	A1 Patientenpopulation
(59)	2015-003376-75	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MTX. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003376-75	A1 Patientenpopulation
(60)	2015-003759-23	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Di.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003759-23	A1 Patientenpopulation
(61)	2016-000641-31	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000641-31	A2 Intervention
(62)	2016-000642-62	M14-675, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulc.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000642-62	A1 Patientenpopulation
(63)	2016-000674-38	A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Ulcerative Colitis (UC). EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000674-38	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(64)	2016-000933-37	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double Blind Study Comparing Upadacitinib to Abatacept in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response or Into.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000933-37	A1 Patientenpopulation
(65)	2016-002451-21	A Phase 2b Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Ranging Study to Evaluate ABT-494 in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002451-21	A3 Vergleichstherapie
(66)	2016-004130-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004130-24	A1 Patientenpopulation
(67)	2016-004152-30	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologi.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004152-30	A1 Patientenpopulation
(68)	2017-000431-14	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000431-14	A1 Patientenpopulation
(69)	2017-001225-41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Comp.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001225-41	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(70)	2017-001226-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who H.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001226-18	A1 Patientenpopulation
(71)	2017-001240-35	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who H.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001240-35	A1 Patientenpopulation
(72)	2017-002793-39	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	A1 Patientenpopulation
(73)	2017-003978-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: Select-GCA. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003978-13	A1 Patientenpopulation
(74)	2017-005125-20	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005125-20	A3 Vergleichstherapie
(75)	2017-005126-37	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic De.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005126-37	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(76)	2018-000666-10	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Given Alone or in Combination with Upadacitinib (ABBV-599 Combination) with a Background of Conventional Synthetic DMARDs in Subje.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000666-10	A1 Patientenpopulation
(77)	2018-000715-25	An Open-Label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000715-25	A1 Patientenpopulation
(78)	2018-001383-28	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001383-28	A3 Vergleichstherapie
(79)	2018-002306-31	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Long Term Extension Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial with ABBV-105 Give.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002306-31	A1 Patientenpopulation
(80)	2018-004409-17	An Open-label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004409-17	A1 Patientenpopulation
(81)	2019-000638-20	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599 Combination) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000638-20	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(82)	2019-001227-12	A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A5 Studientyp
(83)	2019-003229-12	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	A1 Patientenpopulation
(84)	2020-001690-72	A Phase 2, Long-Term Extension (LTE) Study with Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus Wh.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001690-72	A1 Patientenpopulation
(85)	2020-005518-16	U3P study - Upadacitinib in Psoriatic Arthritis Pain Processing. EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005518-16	A1 Patientenpopulation
ICTRP^a			
(86)	DRKS00020780	Evaluation of bone mineral density and bone metabolism during treatment with januskinaseinhibitors baricitinib or tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020780	A1 Patientenpopulation
(87)	EUCTR2013-003984-72-LV	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 given with Methotrexate in Subjects with Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003984-72-LV	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(88)	EUCTR2014-003240-12-NO	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease who have Inadequately Responded to or are Intolerant to Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003240-12-NO	A1 Patientenpopulation
(89)	EUCTR2015-003332-13-SK	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003332-13-SK	A1 Patientenpopulation
(90)	EUCTR2015-003333-95-SK	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis who are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003333-95-SK	A1 Patientenpopulation
(91)	EUCTR2015-003334-27-SK	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who have not Previously taken Methotrexate (SELECT-EARLY). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003334-27-SK	A1 Patientenpopulation
(92)	EUCTR2015-003376-75-ES	A Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003376-75-ES	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(93)	EUCTR2016-000642-62-LV	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000642-62-LV	A1 Patientenpopulation
(94)	EUCTR2016-000642-62-NL	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000642-62-NL	A1 Patientenpopulation
(95)	EUCTR2016-000674-38-NL	Long Term Safety and Efficacy of ABT-494 in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000674-38-NL	A1 Patientenpopulation
(96)	EUCTR2016-000674-38-SK	Long Term Safety and Efficacy of ABT-494 in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000674-38-SK	A1 Patientenpopulation
(97)	EUCTR2016-000933-37-HU	Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000933-37-HU	A1 Patientenpopulation
(98)	EUCTR2016-004152-30-BE	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-BE	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(99)	EUCTR2016-004152-30-FR	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-FR	A1 Patientenpopulation
(100)	EUCTR2017-001225-41-AT	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001225-41-AT	A1 Patientenpopulation
(101)	EUCTR2017-005126-37-CZ	Evaluation of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) – AD Up. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005126-37-CZ	A3 Vergleichstherapie
(102)	EUCTR2019-001227-12-HU	This is a study for adults (18-75 years) who have successfully completed treatment either with Dupilumab or with Upadacitinib in the M16-046 study. At the end of M16-046, they have the option to receive Upadacitinib with a duration of 52 weeks beyond the timeframe of Study M16-046. There will be a 30 day follow-up visit after the treatment period is completed. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU	A5 Studientyp
(103)	EUCTR2019-003229-12-SK	Evaluation of upadacitinib in adult subjects with axial spondyloarthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003229-12-SK	A1 Patientenpopulation
(104)	JPRN-JapicCTI-184075	AD Up. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184075	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(105)	JPRN- JapicCTI- 184085	Measure Up 1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184085	A3 Vergleichstherapie
(106)	JPRN- JapicCTI- 184120	Rising Up. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184120	A3 Vergleichstherapie
(107)	JPRN- JapicCTI- 184131	A Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184131	A1 Patientenpopulation
(108)	JPRN- jRCTs071200 079	Discontinuation of methotrexate in rheumatoid arthritis patients achieving clinical remission by treatment with upadacitinib plus methotrexate: an interventional, multicenter, prospective, open-label, single-arm clinical trial with clinical, ultrasound and biomarker assessments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200079	A1 Patientenpopulation
(109)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741493	A1 Patientenpopulation
(110)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960855	A1 Patientenpopulation
(111)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049138	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(112)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) Given With Methotrexate (MTX) in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066389	A1 Patientenpopulation
(113)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365649	A1 Patientenpopulation
(114)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629159	A1 Patientenpopulation
(115)	NCT02675426	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675426	A1 Patientenpopulation
(116)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706847	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(117)	NCT02706873	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706873	A1 Patientenpopulation
(118)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706951	A1 Patientenpopulation
(119)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02720523	A1 Patientenpopulation
(120)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782663	A1 Patientenpopulation
(121)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819635	A1 Patientenpopulation
(122)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictprtest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925117	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(123)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955212	A1 Patientenpopulation
(124)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006068	A1 Patientenpopulation
(125)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086343	A1 Patientenpopulation
(126)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104374	A1 Patientenpopulation
(127)	NCT03104400	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104400	A1 Patientenpopulation
(128)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178487	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(129)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345836	A1 Patientenpopulation
(130)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345849	A1 Patientenpopulation
(131)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	A1 Patientenpopulation
(132)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568318	A3 Vergleichstherapie
(133)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569293	A3 Vergleichstherapie
(134)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607422	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(135)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646604	A1 Patientenpopulation
(136)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03653026	A1 Patientenpopulation
(137)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661138	A6 Studiendauer
(138)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682705	A1 Patientenpopulation
(139)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725007	A1 Patientenpopulation
(140)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725202	A1 Patientenpopulation
(141)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823378	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(142)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03978520	A1 Patientenpopulation
(143)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159597	A5 Studientyp
(144)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161898	A1 Patientenpopulation
(145)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169373	A1 Patientenpopulation
(146)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195698	A5 Studientyp
(147)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267536	A1 Patientenpopulation
(148)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340115	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(149)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430855	A1 Patientenpopulation
(150)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Elsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451772	A1 Patientenpopulation
(151)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497597	A1 Patientenpopulation
(152)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541810	A1 Patientenpopulation
(153)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04574492	A1 Patientenpopulation
(154)	NCT04666675	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Change in Disease State in Participants Aged 12-75 Years With Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Brazil. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictcptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666675	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(155)	NCT04758117	A Study to Assess the Change in Disease State in Adult Participants Being Treated With Oral Upadacitinib Tablets in Participants With Oligo- or Poly-artIcular Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.07.2021]. Verfügbar unter: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04758117	A1 Patientenpopulation
a: Die Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) wurde zum genannten Zeitpunkt unter der Internetadresse http://ictrptest.azurewebsites.net/ durchgeführt. Zum 20. Juli 2021 informierte das ICTRP, dass diese Internetadresse ihre Gültigkeit verloren hat und durch die Adresse https://trialssearch.who.int/ ersetzt wurde.			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Heads-Up

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Upadacitinib vs. Dupilumab).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab drei globale sowie weitere länderspezifische Amendments zur ersten Protokollversion vom 17. Oktober 2018. Die Änderungen waren vor allem Antworten auf regulatorisches Feedback, Klarstellungen sowie redaktionelle Änderungen.</p> <p><u>Version 1.1 (nur VHP-Länder) (18. Februar 2019, 167 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen neuer Informationen über die Nebenwirkungen aus Upadacitinib-Arthritis-Studien • Klarstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. keine Verabreichung von Lebendimpfstoff mindestens 12 Wochen nach der letzten Injektion) und Einschluss von Patienten mit latenter TB, die eine Anti-TB-Behandlung beendet haben. Die Option einer gesonderten Open-Label-Erweiterungsstudie (zusätzlich 52 Wochen) mit Upadacitinib 30 mg wurde eingerichtet. <p><u>Version 1.2 (Irland) (18. Februar 2019, 4 Patienten)</u></p> <p>Hinzufügen der Bedingung des Abschlusses einer TB-Behandlung vor Studienbeginn für Patienten mit latenter TB. Die Option einer gesonderten Open-Label-Erweiterungsstudie (zusätzlich 52 Wochen) mit Upadacitinib 30 mg wurde eingerichtet.</p> <p><u>Version 1.3 (Vereinigte Staaten) (25. Juni 2019, 128 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Berichterstattung von Sicherheitsinformationen und Verwendung der NCI CTCAE v5.0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme eines Fragebogens zur Bewertung der Präferenz der Patienten für den Verabreichungsweg • Versehentlich wurde diese Änderung nicht bei der FDA eingereicht; die entsprechenden Änderungen (abgesehen von der Änderung der CTCAE-Version) wurden jedoch als Teil des Global Amendment Version 2 bei der FDA eingereicht. <p><u>Version 2 (13. März 2020, 11 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden hinzugefügt zur Anpassung an andere Upadacitinib-AD-Studien (prozentuale Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 4; Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 2; und prozentuale Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 1). • Beibehaltung der CTCAE Version 4.03 für die UE-Darstellung, um die jüngsten Aktualisierungen der Richtlinien zum Umgang mit UESI und Toxizität in der Prüfarztbroschüre zu berücksichtigen. • Hinzufügen der Option zur Teilnahme an einer separaten offenen Erweiterungsstudie für alle Länder mit der Möglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib 30 mg für weitere 52 Wochen. <p><u>Version 2.1 (Irland) (13. März 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Rangliste sekundärer Endpunkte (prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 4 der WP-NRS; EASI 75 zu Woche 2; prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 1 der WP-NRS) aus Konsistenz zu anderen Upadacitinib-AD-Studien. <p><u>Version 2.2 (nur VHP-Länder) (31. Juli 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollveränderungen aufgrund der COVID-19-Pandemie <p><u>Version 2.2.1 (nur VHP-Länder) (29. Oktober 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 und täglicher WP-NRS ≥ 4 zu Tag 28 aus Konsistenz zu anderen Upadacitinib-AD-Studien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Modifikationen der statistischen Analysen aufgrund der COVID-19-Pandemie <p data-bbox="791 349 1334 416"><u>Version 2.2.1.1 (nur VHP-Länder) (10. November 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse mit Daten aus Database-Lock zu Woche 24 <p data-bbox="791 506 1246 535"><u>Version 3 (28. Oktober 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline bis Woche 16 wurde von einem zusätzlichen Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt geändert. • Hinzufügen des folgenden Endpunktes als zusätzlichen Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) der täglichen WP-NRS ≥ 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer täglichen WP-NRS ≥ 4 zu Baseline bis Tag 28. • Statistische Analyse der Wirksamkeit: NRI-C als primäre Ersetzungsmethode bei fehlenden Werten aufgrund COVID-19 <p data-bbox="791 1088 1270 1117"><u>Version 4 (10. November 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die primäre Analyse basierend auf dem Database-Lock der Woche 24 durchgeführt wird. • Klarstellung, dass die Verblindung des AbbVie-Personals bis zum Database-Lock zu Woche 24 aufrecht erhalten wird. • Spezifizierung, dass die Finalisierung des SAP vor dem Database-Lock zu Woche 24 stattfindet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren bis ≤ 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung • Patient in guter Gesundheit nach Ermessen des Prüfartzes, basierend auf medizinischer Vorgeschichte, Laborwerten, physischen Untersuchung, Röntgenaufnahmen und EKG zum Zeitpunkt des Screenings • Chronische AD mit Symptombeginn mindestens 3 Jahre vor Baseline und Patient erfüllt die Hanifin und Rajka-Klassifikationskriterien. • Patienten erfüllen alle der folgenden Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bzgl. der Krankheitsaktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI ≥ 16 bei Screening und Baseline ○ vIGA-AD ≥ 3 bei Screening und Baseline ○ Betroffene BSA ≥ 10 % bei Screening und Baseline betroffen ○ WP-NRS ≥ 4 im Wochendurchschnitt zu Baseline (gemessen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor der Baseline-Visite; von den 7 Tagen sind Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich). <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung eines topischen Emolliens (Feuchtigkeitsschnee) zweimal täglich für mindestens 7 Tage vor Baseline. Patienten können verschreibungspflichtige Feuchtigkeitsschnees oder Feuchtigkeitsschnees verwenden, die Ceramid, Urea, Filaggrin-Abbauprodukte oder Hyaluronsäure enthalten, wenn diese bereits vor Screening verwendet wurden. • Dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite oder topische Behandlung anderweitig medizinisch nicht ratsam (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken). • Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) bei der Screening-Visite aufweisen und einen negativen Schwangerschaftstest (Urin) zur Baseline-Visite vorweisen. Patientinnen mit einem grenzwertigen Schwangerschaftstest zu Screening müssen ≥ 3 Tage später einen Schwangerschaftstest (Serum) durchführen lassen, um die Eignung für die Studie festzustellen. • Für Patientinnen muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder Verwendung von mindestens einer im Protokoll anerkannten Verhütungsmethode (beginnend ab Baseline-Visite bis 12 Wochen nach der letzten Injektion). • Patientinnen dürfen während der Studie und ca. 12 Wochen nach der letzten Injektion nicht schwanger sein, werden oder stillen. • Lokale Bestimmungen können bzgl. der Kontrazeption gelten. • Keine Vorbehandlung mit JAK-Inhibitoren (einschließlich aber nicht ausschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib [PF-04965842] und Filgotinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Vorbehandlung mit Dupilumab • Keine vorherige AD-Behandlung innerhalb eines spezifizierten Zeitrahmens vor der Baseline-Visite: <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Therapie bei AD (inklusive aber nicht ausschließlich Kortikosteroide, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, IFN-γ und Mycophenolat-Mofetil innerhalb von 4 Wochen) ○ Gezielte biologische Therapien innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder innerhalb von 12 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. ○ Phototherapie, Lasertherapie, Solarium oder längere Sonnenexposition, die den Schweregrad der Krankheit beeinflussen oder die Beurteilung der Krankheit innerhalb von 4 Wochen beeinflussen könnte. ○ Orale oder parenterale traditionelle Chinesische Medizin innerhalb von 4 Wochen ○ Marihuana innerhalb von 2 Wochen ○ Topische Behandlungen (mit der Ausnahme von topischen Emollientien) inklusive aber nicht ausschließlich TCS, TCI oder topischer PDE4-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen. • Patienten, dürfen innerhalb von 4 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben) vor Studienbeginn keinen Lebendimpfstoff erhalten oder dürfen keinen erwarteten Bedarf der Verabreichung eines Lebendimpfstoffes während der Studiendurchführung bis mindestens 12 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben) nach der letzten Injektion aufweisen. • Keine systemische Therapie mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Induktoren ab Screening bis zum Ende der Studie • Keine Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie oder Einnahme einer anderen experimentellen Substanz chemischer oder biologischer Natur innerhalb der letzten 4 Wochen oder fünf Halbwertszeiten der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(je nachdem, was länger ist) vor Studienbeginn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte dürfen die folgende Kriterien innerhalb der Screening-Periode vor der ersten Dosis der Studientherapie nicht erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2 x ULN ○ ALT > 2 x ULN ○ eGFR < 40 ml/min/1,73m² (nach MDRD-Methode) ○ WBC < 2.500/μl ○ ANC < 1.500/μl ○ Thrombozytenzahl < 100.000/μl ○ Absolute Lymphozytenzahl < 800/μl ○ Hämoglobin < 10 g/dl • Keine aktuellen oder vorherigen Infektionen einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive Hauterkrankungen oder aktive Infektion (bakteriell, viral oder Pilzinfektion), die innerhalb von 4 Wochen nach der Baseline-Visite eine systemische Therapie erfordern oder die angemessene Beurteilung der AD-Läsionen behindern würde. ○ Vorgeschichte von rezidivierendem Herpes Zoster oder eine oder mehrere Episoden von disseminiertem Herpes Zoster ○ Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden von disseminiertem Herpes simplex (einschließlich <i>Eczema herpeticatum</i>) ○ Vorgeschichte einer bekannten invasiven Infektion (z. B. Listeriose und Histoplasmose) ○ Aktive HIV-Infektion, definiert als bestätigter positiver Anti-HIV-Antikörpertest ○ Aktive TB oder Erfüllen von TB-Ausschlusskriterien ○ Aktive Infektionen, die nicht die Haut betreffen, die innerhalb von 30 Tagen mit parenteralen Antiinfektiva oder innerhalb von 14 Tagen vor der Baseline-Visite mit oralen Antiinfektiva behandelt werden müssen. ○ Chronisch-rezidivierende Infektion und/oder aktive Virusinfektion, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund der klinischen Bewertung des Prüfarztes den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie macht.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive HBV- oder HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBV: Positives Testergebnis für das HBs Ag oder Nachweis einer Sensitivität in der HBV-DNA-PCR bei HBc Ab-positiven Patienten ▪ HCV: Nachweis von HCV-RNA bei HCV-Antikörper-positiven Patienten • Keine gegenwärtige oder Vorgeschichte an folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskuläre Erkrankungen in den letzten 6 Monaten (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Koronarstenting oder mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz [NYHA-Klasse III oder IV]) oder unkontrollierte Hypertonie definiert als bestätigter systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg ○ Andere instabile klinische Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährden würden. Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen; Verdacht auf oder hohes Risiko einer endoparasitären Infektion, es sei denn, die klinische Bewertung und (falls erforderlich) die Laborbewertung haben eine aktive Infektion vor der Randomisierung ausgeschlossen. ○ Vorherige Organtransplantation, die eine kontinuierliche Immunsuppression erfordert. ○ Vorherige gastrointestinale Perforation (andere Ursachen als Appendizitis oder mechanische Verletzung), Divertikulitis oder ein signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation nach Beurteilung des Prüfarztes ○ Zustände, die die Medikationsabsorption beeinträchtigen könnten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Kurzdarmsyndrom.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche vorherige Malignität mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten NMSC oder lokalisierter Karzinome in situ des Gebärmutterhalses ○ Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikation hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden. • Keine vorherige allergische Reaktion oder signifikante Sensibilität gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparats (oder seinen Hilfsstoffen) und/oder anderen Produkten der gleichen Klasse • Kein vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baseline-Visite.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 129 Zentren in 22 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor.</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Upadacitinib 30 mg (einmal täglich, orale Einnahme) oder Placebo • Arm 2: Dupilumab (600 mg s.c. zu Baseline, gefolgt von 300 mg s.c. alle 2 Wochen) oder Placebo <p>Die Studienteilnehmer bekommen sowohl orale tägliche Studienmedikation (entweder Upadacitinib 30 mg oder Placebo) als auch zweiwöchentlich eine subkutane Injektion (entweder Dupilumab 600 mg bzw. 300 mg oder Placebo).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<p>Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 16 • Anteil an Patienten mit einem EASI 100 zu Woche 16 (vollständige Erscheinungsfreiheit) • Anteil an Patienten mit EASI 90 zu Woche 16 • Prozentuale Änderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 4 • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 2 • Prozentuale Änderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 1 • Anteil an Patienten mit Verbesserung (Reduktion) der WP-NRS ≥ 4 von Baseline zu Woche 16 bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline <p>Zusätzliche Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 im Kopf- und Nackenbereich im Vergleich zu Baseline • Anteil an Patienten mit EASI 75 in jeder Körperregion (außer Kopf- und Nackenbereich) im Vergleich zu Baseline • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) der WP-NRS ≥ 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline bis Tag 28. <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schwere UE • UE, die mit der Prüfmedikation in Verbindung stehen könnten • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • Jegliche Todesfälle • UESI • UE nach SOC und PT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Version 2 (13. März 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden hinzugefügt zur Anpassung an andere Upadacitinib-AD-Studien (prozentuale Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 4; Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 2; und prozentuale Veränderung der WP-NRS von Baseline bis Woche 1).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Version 3 (28. Oktober 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline bis Woche 16 wurde von einem zusätzlichen Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt geändert. • Hinzufügen des folgenden Endpunktes als zusätzlichen Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) der täglichen WP-NRS ≥ 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer täglichen WP-NRS ≥ 4 zu Baseline bis Tag 28.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung basiert auf Annahmen für den primären Endpunkt des Anteils an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16.</p> <p>Ungefähr 650 Patienten (18 – 75 Jahre alt) werden zu Upadacitinib 30 mg oder Dupilumab im Verhältnis 1:1 (325 Patienten pro Behandlungsarm) randomisiert.</p> <p>Unter Annahme eines EASI 75 von höchstens 50 % im Dupilumab-Arm, wird diese Stichprobengröße mehr als 80 % Power liefern, um einen Behandlungsunterschied von mindestens 12 % bei einem zweiseitigen Test zu einem Signifikanzniveau von 0,05 festzustellen.</p> <p>Die Annahme eines EASI 75 von höchstens 50 % im Dupilumab-Arm zu Woche 16 und einem Behandlungsunterschied von 12 % basieren auf den gepoolten Ansprechraten der Phase-III-Studien zur Dupilumab-Monotherapie (SOLO 1 und SOLO 2) und der Ansprechrate von Upadacitinib 30 mg in der Upadacitinib AD Phase-IIb-Studie.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse war nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels IRT.</p> <p>Stratifiziert wurde nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschwere (moderat [vIGA-AD 3] vs. schwer [vIGA-AD 4]) • Alter (< 40, $\geq 40 - 65$, ≥ 65 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Über das IRT erfolgte eine Zuteilung der Medikation auf die Studienteilnehmer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Der Randomisierungscode blieb während der gesamten Studiendauer vertraulich. Um die Verblindung zu gewährleisten, bekamen alle Patienten Upadacitinib bzw. Placebo als Tablette sowie Dupilumab bzw. Placebo als Injektion.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten und Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Wirksamkeitsanalyse herangezogen. Zusätzlich wird eine Per-Protokoll-Analyse für den primären Endpunkt durchgeführt. Kategoriale Variablen werden mithilfe eines CMH-Test analysiert, adjustiert nach Baseline-vIGA-AD-Kategorien (vIGA-AD 3 oder 4). Stetige Variablen werden anhand der MMRM-Methode analysiert. Umgang mit fehlenden Werten: <ul style="list-style-type: none"> Der primäre Ansatz für fehlende Werte in der Analyse kategorialer Endpunkte ist NRI, während fehlende Daten aufgrund von COVID-19 mit MI gehandhabt werden (NRI-C). NRI-C kategorisiert alle Patienten ohne Untersuchung zu einem präspezifizierten Visiten-Fenster (entweder aufgrund von fehlenden Beurteilungen oder vorzeitigem Studienabbruch) als Non-Responder für diese Visite. Die einzigen Ausnahmen sind 1) wenn der Patient vor und nach dem Visiten-Fenster Responder war, wird er als Responder kategorisiert; 2) fehlende Daten aufgrund von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>COVID-19-Infektion oder logistischen Beschränkungen werden mit MI gehandhabt. Zusätzlich fließen alle Beurteilungen nach Start der Rescue-Therapie nicht in die Analyse ein; als Resultat werden Patienten danach als Non-Responder gewertet und nicht durch MI imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Sensitivitätsanalyse für kategoriale Endpunkte wird NRI ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19 verwendet (NRI-NC). NRI-NC erfolgt genau wie NRI-C ohne Ausnahme für fehlende Daten aufgrund von COVID-19, weshalb fehlende Daten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder logistischer Beschränkungen als Non-Responder gewertet werden. • MI wird als Sensitivitätsanalyse für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt. In das Imputationsmodell eingeschlossene Variablen sind: Behandlungsgruppe, Hauptstratum (vIGA-AD-Kategorien), Geschlecht, Baseline-Wert, Untersuchungen bei Visiten bis zum Ende des Analysezeitraums. <p>Für den Vergleich des primären Endpunktes wird zwischen Behandlung A (Upadacitinib) und Behandlung B (Dupilumab) der CMH-Test verwendet, adjustiert nach vIGA-AD-Kategorien. Fehlende Werte werden mittels NRI-C berücksichtigt, als Sensitivitätsanalyse dient MI. Die Per-Protokoll-Analyse für den primären Endpunkt basiert auf NRI-C.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen anhand folgender Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zu Studienbeginn (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²) • Abstammung (weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere) • Gewicht (< Median, ≥ Median) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada, andere) • Baseline-vIGA-AD (moderat: vIGA-AD 3, schwer: vIGA-AD 4) • Baseline-EASI (< Median, ≥ Median) • Baseline-hsCRP (< Median, ≥ Median)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie (ja, nein) <p>Für das Merkmal Abstammung werden Subgruppenkategorien mit weniger als 10 % der Patienten der Kategorie andere zugeordnet. Falls die Subgruppen Alter ≥ 65 Jahre oder BMI ≥ 30 kg/m² weniger als 10 % der Patienten aufweisen, werden diese den benachbarten Kategorien zugeordnet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Upadacitinib: N = 348; Dupilumab: N = 344 b) Upadacitinib: N = 348; Dupilumab: N = 344 c) Upadacitinib: N = 348; Dupilumab: N = 344
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 21. Februar 2019 Letzter Patient letzte Visite: 09. Dezember 2020 Datenschnitt Woche 24: 21. Oktober 2020 Finaler Datenschnitt: 28. Dezember 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Corona Virus Disease; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrome P450 3A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EASI: Eczema Area and Severity Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: US Food and Drug Administration; HBc Ab: Anti-Hepatitis B Core Antibodies; HBs Ag: Anti-Hepatitis B Surface Antigen; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; IFN: Interferon; IRT: interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; JAK: Januskinase; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NCI: National Cancer Institute; NMSC: nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19; NYHA: New York Heart Association;</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion; PDE4: Phosphodiesterase type 4; PT: Preferred Term; RNA: Ribonukleinsäure; s.c.: subkutan; SAP: statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Tuberkulose; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; US: United States; VHP: Voluntary Harmonization Procedure Countries; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WBC: White Blood Cell; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale		

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

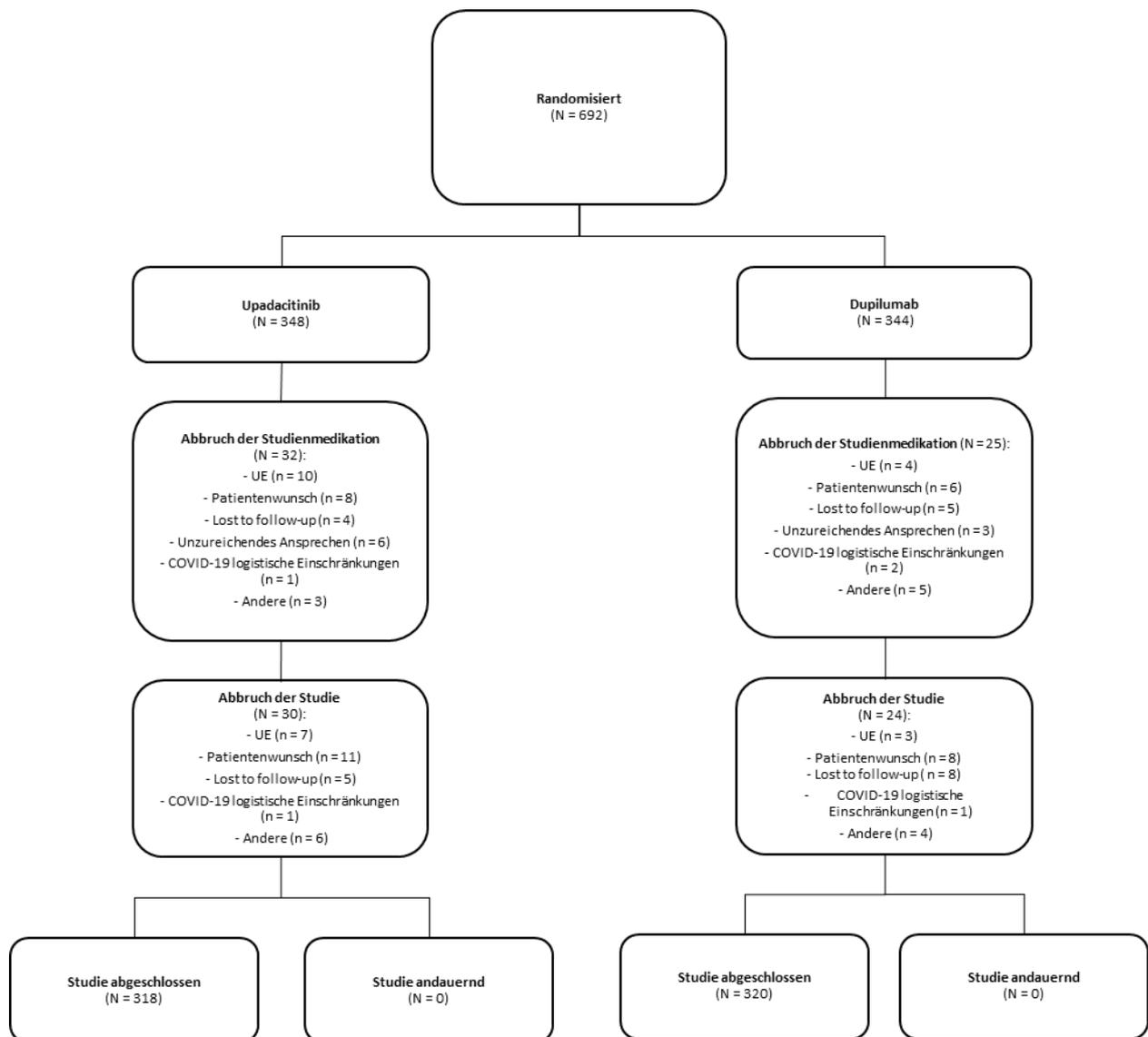


Abbildung 9: Flussdiagramm der Studie Heads-Up
 COVID: Corona Virus Disease; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Measure-Up 1 und Measure-Up 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo). Nach Woche 16 der doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten des Placebo-Arms in einem Verhältnis von 1:1 erneut randomisiert, um Upadacitinib 15 mg oder 30 mg bis zu Woche 260 zu erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Measure-Up 1: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für den CSR zu Woche 16, Version 1 (04. Mai 2018, 248 Patienten), gab es fünf globale Amendments, drei länder- oder regionsspezifische Amendments und eine administrative Änderung: <u>Version 1.01 (nur VHP-Länder) (20. August 2018, 37 Patienten):</u> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen einer zusätzlichen Interimanalyse, sobald das erforderliche Sicherheitsexpositionsziel erreicht wurde, und Hinzufügen einer PK-Auswertung zur Bestätigung der Dosisannahmen. Spezifizierung der Nadelstärke und Venenpunktierungsversuche für jugendliche Patienten, Verwendung der Schwartz-Gleichung für die eGFR bei jugendlichen Patienten, Einzelheiten bzgl. der Definition der Gebärfähigkeit bei jugendlichen Patienten, Anforderungen an die Empfängnisverhütung für weibliche jugendliche Patienten, die während der Studie gebärfähig werden. Revisionen bezüglich der Kriterien für klinisch signifikante Veränderungen des EKG, Kriterien für die Unterbrechung oder den Abbruch der Studie, die Fortsetzung der Behandlung nach Abschluss der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Version 1.02 (nur Health Canada) (08. August 2018, 27 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter wurde präzisiert, um die jugendlichen Patienten in der Studie widerzuspiegeln. • Absichtliche/prospektive Abweichungen von den Abbruchkriterien waren nicht zulässig. <p><u>Version 2 (18. Dezember 2018, 335 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte wurden aufgrund von Diskussionen mit der EMA und der FDA hinzugefügt. • Die Verwendung von feuchten Wickelpackungen in Kombination mit täglichem Gebrauch an TCS/TCI war nicht mehr erlaubt, und die Verwendung von TCS/TCI/Emollients nach Absetzen der Studienmedikation war nicht mehr obligatorisch. • Klarstellung, dass die Studienmedikation als Ganzes eingenommen werden sollte. • Beschreibung von Studienprozeduren z. B. ADerm-IS, WP-NRS. Spezifische Formulierung bzgl. der Schwangerschaft und spezifische Formulierungen für China wurden hinzugefügt. <p><u>Version 3 (24. Juli 2019, 147 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen der optionalen aktigrafischen Substudienprozesse • Hinzufügung der Erhebung der Körpergröße und des Gewichts für jugendliche Patienten zur Bestimmung der Schwartz-Gleichung • Klärung, wann eine Röntgenaufnahme der Brust erforderlich ist. <p><u>Version 4 (02. Oktober 2019, 53 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Substudie für jugendliche Patienten, um den Einschluss einer ausreichenden Anzahl an jugendlichen Patienten sicherzustellen. • Erhöhung der weltweiten Anzahl an Zentren • Aktualisierung des Abschnitts zur Toxizität zur Behandlung von Herpes Zoster, Thrombose und muskelbezogene Ereignisse und periodische Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Abschnitts zum Nutzen und Risiken für die Patienten, um darüber zu informieren, dass Ereignisse von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei JAK-Inhibitoren gemeldet wurden. • Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Schwangerschaften und Klarstellung, dass Upadacitinib nicht genotoxisch ist. • Änderung der sekundären Endpunkte, um die Überlegenheit jeder Upadacitinib-Dosis gegenüber Placebo zu zeigen. Klarstellung, dass der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 nur die Patienten beinhaltet, die eine WP-NRS ≥ 4 zu Baseline aufweisen. Entfernung zusätzlicher überlappender Endpunkte und Anpassung von Endpunkten, sodass diese mit anderen Endpunkten im AD-Studienprogramm übereinstimmen. <p><u>Version 5 (29. April 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen für Patienten angesichts der jüngsten Bedenken, die für die Klasse der JAK-Inhibitoren hinsichtlich des Risikos thromboembolischer Ereignisse geäußert wurden. • Änderung des Abschnitts zu sekundären Endpunkten (Aufnahme der WP-NRS) und Änderung des sekundären Endpunktes vIGA-AD 0 in einen zusätzlichen Endpunkt, um Redundanzen zu vermeiden. Klarstellungen zum Abschnitt über zusätzliche Endpunkte (MID-Schätzungen) und EASI-Endpunkte zur Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfplan. • Hinzufügen einer Interimanalyse der Hauptstudie zu Woche 52 • Aktualisierung des Textes bzgl. Serum-Schwangerschaftstest und Risiko für männliche Partner in Übereinstimmung mit dem klinischen Studienprogramm • Klarstellung, dass topische Antihistaminika, topische Antiinfektiva und Bleichbäder während der Studie nicht verboten sind, wenn sie aus anderen Gründen als AD verwendet werden. • Aktualisierung der Kriterien für den Studienabbruch zu Woche 4, Woche 8 und Woche 12 <p><u>Version 5.1 (nur VHP-Länder) (31. Juli 2020)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie <p><u>Version 6 (28. Januar 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der verblindeten Verlängerungsphase von 136 Wochen auf 260 Wochen • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie (z. B. Unterbrechung der Behandlung bei Patienten mit COVID-19) <p><u>Version 6.1 (nur VHP-Länder) (31. März 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifikation, dass erlaubte Änderungen an Visiten, Verfahren und/oder Aktivitäten der Studie nur im Falle der COVID-19-Pandemie gelten. <p>Measure-Up 2:</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für den CSR zu Woche 16, Version 1.0 (08. Mai 2018, 169 Patienten in Hauptstudie) gab es sechs globale Amendments, drei länderspezifische Amendments für Portugal, ein länderspezifisches Amendment für Kanada, zwei Amendments für VHP-Länder und drei administrative Amendments.</p> <p><u>Version 1.01 (nur VHP-Länder) (20. August 2018, 37 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der folgenden Punkte: Studien- und Dosis-Rationale, um mehr Details zu früheren Studienergebnissen zu liefern; Einschlusskriterium 20, zur Anpassung an die akzeptierten Standards in der pädiatrischen Population; EKG-Zeitplan zur Überprüfung der Kriterien für den Behandlungsabbruch; das Management von EKG-Anomalien, um sicherzustellen, dass die Gesundheit der Patienten durch die Studienteilnahme nicht negativ beeinflusst wird. • Klarstellung, wann eine Interimanalyse stattfindet, wann jugendliche Patienten Verhütungsmethoden anwenden müssen und dass die Per-Protocol-Population in der Analyse der Studiendaten verwendet wird. • Hinzufügen von Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung der Schmerzen und Beschwerden bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jugendlichen Patienten; klinisch signifikante EKG-Auswertungen als Kriterium für den Behandlungsabbruch unter Einhaltung der ICH E14-Richtlinie; Studienabbruchkriterien unter Einhaltung der ICH E6 (R2)-Richtlinie; zusätzliche Details der Zusammensetzung und Arbeitsweise des DMC; Bedarf an zusätzlichen UE-Beurteilungen, um sicherzugehen, dass Patienten von der Studienteilnahme nicht negativ beeinflusst werden; Urindrogenscreening in Übereinstimmung mit anerkannten ethischen Standards.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen der Option eines Telefonats für die 30 Tage Follow-up-Visite gemäß regulatorischem Feedback <p><u>Version 1.02 (nur Kanada) (07. August 2018, 16 Patienten in der Hauptstudie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter wurde präzisiert, um die jugendlichen Patienten in der Studie widerzuspiegeln. • Absichtliche/prospektive Abweichungen von den Abbruchkriterien waren nicht zulässig. <p><u>Version 2.0 (18. Dezember 2018, 333 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitungen: Sekundäre Endpunkte aus regulatorischen Aspekten; Definition von postmenopausal, Formulierungen zu Biomarkern, und Schwangerschaft, um Konsistenz im Upadacitinib-Studienprogramm herzustellen; Toxizitätsmanagement-Richtlinie zu Kreatinin, um einen Fehler zu beheben. • Klarstellung, wann eine Interimanalyse stattfindet; wann jugendliche Patienten Verhütungsmethoden anwenden müssen; dass die Per-Protocol-Population für die Analyse der Studiendaten verwendet wird; Dauer des Verbots von Cannabis; notwendige Dauer der Begleitmedikation; Verzichtserklärungen zur Studiendurchführung werden nicht vergeben; Einnahme der Studienmedikation; Definition jugendlicher Patienten bei Rescreening; wann von einem Handgerät zu einem Tabletgerät gewechselt wird; Beispiele für EASI und Tanner-Stadien. • Formulierungen, um nicht erlaubte Medikation und Therapien nach vorzeitigem Abbruch der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation gemäß Prüfarztentscheidung zu erlauben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen der Notwendigkeit eines 12-Kanal-EKG zu Woche 20, um einen Fehler zu berichtigen. <p><u>Version 1.01.1 (nur Portugal) (30. Januar 2019, 38 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Urintests für das Drogenscreening als optional • Entfernen der Bedingung eines 12-Kanal-EKG zu Woche 20, um einen Fehler zu berichtigen. <p><u>Version 2.1 (nur Portugal) (04. März 2019, 31 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Größenmessung zu Baseline/Tag 1 sowohl für erwachsene Patienten als auch für jugendliche Patienten vorgesehen ist. • Hinzufügung, dass der Urintest für Drogenscreening optional ist und dass Größenmessung bei Screening für jugendliche Patienten zur Berechnung der eGFR notwendig ist. <p><u>Version 3.0 (23. Juli 2019, 144 Patienten in Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Bedingungen für Brust-Röntgenaufnahmen • Hinzufügen der Größenmessungen bei Screening für jugendliche Patienten zur Berechnung der eGFR • Entfernen der optionalen aktigrafischen Substudie, um die Belastung der Patienten zu reduzieren und die Logistik der Studienzentren zu vereinfachen; Entfernen der Ausgabe der Studienmedikation bei außerplanmäßigen Visiten bei Erhalt von Rescue-Therapie, da Patienten noch ausreichend Studienmedikation aus der vorherigen Visite haben sollten; Entfernen der Hämatologie- und Urinanalyse aus dem lokalen Labor, da diese Teil des zentralen Labors sind. <p><u>Version 3.1 (nur Portugal) (13 August 2019, 0 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Textes, um die globale Protokollversion 3.0 (23. Juli 2019) widerzuspiegeln.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="786 275 1342 338"><u>Version 4.0 (02. Oktober 2019, 74 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul data-bbox="786 353 1394 1933" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="786 353 1394 981">• Überarbeitung des Toxizitätsmanagements kardiovaskulärer und Thromboseereignisse und Entfernen der Standard-of-Care-Richtlinien; Überarbeitung der sekundären Endpunkte für WP-NRS ≥ 4 zur Klärung der Analysepopulation; Anpassung der Endpunkte zu ADerm-IS an drei Domänen; Anpassung der Endpunkte zum ADerm-SS, sekundäre Endpunkte für HADS-A < 8 und HADS-D < 8 zu Woche 16 und zusätzliche Endpunkte für EQ-5D-5L und Hautschmerz-Score an andere Endpunkte des AD-Studienprogramms; Anpassung der Anzahl an Studienzentren, um die geplante Fallzahl zu erreichen; Anpassung des Einschlusskriteriums 17 an lokale Anforderungen; Korrektur, dass tägliche WP-NRS, ADerm-SS und ADerm-IS elektronisch mit Hilfe eines Tablets im Studienzentrum beginnend ab Woche 16 erfasst werden. <li data-bbox="786 987 1394 1050">• Klarstellung, dass Tanner-Stadien beginnend ab Baseline erfasst werden. <li data-bbox="786 1057 1394 1794">• Hinzugefügt wurden folgende Punkte: Eine Substudie für jugendliche Patienten, um die benötigte Anzahl an jugendlichen Patienten zu erreichen; Aussagen zum Risiko im Zusammenhang mit dem Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib; zusätzliche Toxizitätsmanagement-Richtlinien zur Anpassung an die Prüferinformation von Upadacitinib; Endpunkte für den Anteil der Patienten mit Krankheitsschub, WP-NRS von 0 oder 1, ADerm-SS-Schmerzskala von 0, POEM-Schlaf-Score von 0, ADerm-SS TSS-11 \geq MID, HADS-A, und HADS-D; zusätzliches Verbot von starken CYP3A-Inhibitoren/Induktoren aus Konsistenzgründen; Urindrogentest ist optional gemäß regulatorischer Anfrage; Verweis auf lokale Anforderungen bezüglich HBV-DNA-PCR-Test; Tipping-point-Analyse gemäß regulatorischer Anfrage; Überprüfung der Handgeräte der Patienten, um das versehentliche Entfernen aus dem vorherigen globalen Amendment zu korrigieren. <li data-bbox="786 1800 1394 1933">• Entfernen von sekundärem Endpunkt EASI 50 zu Woche 1 nach US/FDA-Feedback; sekundärer Endpunkt EQ-5D-5L zu Woche 16 gemäß EU/EMA.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="790 271 1294 338"><u>Version 5.0 (13. April 2020, 0 Patienten in der Hauptstudie)</u></p> <ul data-bbox="790 342 1394 1998" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="790 342 1394 757">• Überarbeitung von folgenden Punkten: Sekundäre Endpunkte vIGA-AD und EASI 50 für EU/EMA und vIGA-AD für US/FDA wurden aus regulatorischen Gründen in zusätzliche Endpunkte umgeändert, um Redundanzen und Typ-1-Fehler zu reduzieren; Anpassung der Einschlusskriterien 10 und 22 aus Konsistenzgründen; Anpassung der UESI-Klassifizierungskriterien für TB (nun aktive TB) und gastrointestinale Perforation (nun bewertete gastrointestinale Perforation) aus Konsistenzgründen. <li data-bbox="790 768 1394 1361">• Klarstellung der folgenden Punkte: Risiko einer Schwangerschaft weiblicher Partner von männlichen Studienteilnehmern aus Konsistenzgründen; MID-Schätzungen für ADerm-SS/IS-Endpunkte; Analysepopulation für verschiedene Endpunkte; Restriktionen für die Verwendung topischer Antiinfektiva, topischer Antihistamine und Bleichbäder; permanente Abbruchkriterien im Vergleich zu Abbruchkriterien für Studienmedikation; Toxizitätsmanagement im Zusammenhang mit ALT und AST; Zeitpunkt der primären Analyse der Substudie für jugendliche Patienten; Stratifizierungsfaktoren in der Analyse der Haupt- und Substudie; Primäranalyse der Wirksamkeit wird für die Hauptstudie in der ITT-Population durchgeführt (ITT_M). <li data-bbox="790 1373 1394 1753">• Hinzufügung von folgenden Punkten: EASI 50 zu Woche 1 als zusätzlicher Endpunkt in Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfplan; Interimanalyse zu Woche 52 gemäß regulatorischen Anforderungen; zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen für Patienten angesichts der jüngsten Bedenken, die für die Klasse der JAK-Inhibitoren hinsichtlich des Risikos thromboembolischer Ereignisse geäußert wurden; Aufnahme des <i>Eczema herpeticatum</i> in den eCRF, um das Ereignis genauer zu charakterisieren. <li data-bbox="790 1765 1394 1998">• Entfernen der sekundären Endpunkte EASI 75 zu Woche 4, EASI 90 zu Woche 4, ADerm-SS TSS-7 \geq MID von Baseline zu Woche 4, und ADerm-IS-Schlafdomänen-Score \geq MID von Baseline zu Woche 4 aus regulatorischen Gründen der EU/EMA und US/FDA, WP-NRS \geq 4 von Baseline zu Woche 4 aus regulatorischen Gründen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der EU/EMA, die allerdings schon als zusätzliche Endpunkte eingeschlossen sind.</p> <p><u>Version 6.0 (29. April 2020, 0 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückänderung des Textes für das Auswahlkriterium 10 zum Originaltext, um einen Fehler zu korrigieren. <p><u>Version 6.1 (nur VHP-Länder) (31. Juli 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie <p><u>Version 7 (27. Januar 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der verblindeten Verlängerungsphase von 136 Wochen auf 260 Wochen • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie (z. B. Unterbrechung der Behandlung bei Patienten mit COVID-19) <p><u>Version 7.1 (nur VHP-Länder und Portugal) (31. März 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifikation, dass erlaubte Änderungen an Visiten, Verfahren und/oder Aktivitäten der Studie nur im Falle der COVID-19-Pandemie gelten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren bis ≤ 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. Jugendliche Patienten < 18 Jahre werden in die Studie eingeschlossen, wenn das jeweilige Land oder die Aufsichts-/Gesundheitsbehörde dies genehmigt. Wenn diese Genehmigung nicht erteilt wurde, werden nur Patienten ≥ 18 Jahre in die Studie eingeschlossen. • Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung für Patienten ≥ 18 Jahre. Patienten in Japan, die < 20 Jahre alt sind, müssen freiwillig eine Einwilligungserklärung unterzeichnen und datieren ebenso wie deren Eltern oder Erziehungsberechtigte. • Für Patienten im Alter von < 18 Jahren: Einwilligungserklärung eines Elternteils oder Erziehungsberechtigten. Die Patienten werden in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>alle Diskussionen einbezogen, um eine mündliche und/oder schriftliche Zustimmung zu erhalten. Wenn ein Patient während des Studienverlaufs volljährig wird, muss dieser eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht ≥ 40 kg bei Baseline für Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren bis < 18 Jahren • Patient ist in guter Gesundheit nach Ermessen des Prüfarztes, basierend auf medizinischer Vorgeschichte, Laborwerten, physischer Untersuchung, Röntgenaufnahmen der Brust und EKG bei Screening. • Chronische AD mit Symptombeginn mindestens 3 Jahre vor Baseline und Patient erfüllt die Hanifin und Rajka-Klassifikationskriterien. • Patienten erfüllen alle der folgenden Kriterien bezüglich der Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI ≥ 16 bei Screening und Baseline ○ vIGA-AD ≥ 3 bei Screening und Baseline ○ ≥ 10 % der Körperoberfläche von AD bei Screening und Baseline betroffen ○ WP-NRS ≥ 4 im Wochendurchschnitt zu Baseline (gemessen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor der Baseline-Visite; von den 7 Tagen sind Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich). • Anwendung eines topischen Emollients (Feuchtigkeitscreme) zweimal täglich für mindestens 7 Tage vor Baseline. Patienten können verschreibungspflichtige Feuchtigkeitscremes oder Feuchtigkeitscremes verwenden, die Ceramid, Urea, Filaggrin-Abbauprodukte oder Hyaluronsäure enthalten, wenn diese bereits vor Screening verwendet wurden. • Dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite oder topische Behandlung anderweitig medizinisch nicht ratsam (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken). • Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) bei der Screening-Visite aufweisen und einen negativen Schwangerschaftstest (Urin) zur Baseline-Visite vorweisen. Patientinnen mit einem grenzwertigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest zu Screening müssen ≥ 3 Tage später einen Schwangerschaftstest (Serum) durchführen lassen, um die Eignung für die Studie festzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patientinnen muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder Verwendung von mindestens einer im Protokoll anerkannten Verhütungsmethode (beginnend ab Baseline-Visite bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). • Patientinnen dürfen während der Studie und ca. 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht schwanger sein, werden oder stillen. • Lokale Bestimmungen können bzgl. der Kontrazeption gelten. • Keine Vorbehandlung mit JAK-Inhibitoren (einschließlich aber nicht ausschließlich Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib [PF-04965842] und Filgotinib) • Keine Vorbehandlung mit Dupilumab • Keine vorherige AD-Behandlung innerhalb eines spezifizierten Zeitrahmens vor der Baseline-Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Therapie bei AD (inklusive aber nicht ausschließlich Kortikosteroide, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, IFN-γ und Mycophenolat-Mofetil innerhalb von 4 Wochen). ○ Gezielte biologische Therapien innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder innerhalb von 12 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. ○ Phototherapie, Lasertherapie, Solarium oder längere Sonnenexposition, die den Schweregrad der Krankheit beeinflussen oder die Beurteilung der Krankheit innerhalb von 4 Wochen beeinflussen könnten. ○ Orale oder parenterale traditionelle Chinesische Medizin innerhalb von 4 Wochen ○ Marihuana innerhalb von 2 Wochen ○ Topische Behandlungen (mit der Ausnahme von topischen Emollientien) inklusive aber nicht ausschließlich TCS, TCI oder topischer PDE4-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, dürfen innerhalb von 4 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben; in Japan 8 Wochen) vor Studienbeginn keinen Lebendimpfstoff erhalten oder dürfen keinen erwarteten Bedarf der Verabreichung eines Lebendimpfstoffes während der Studiendurchführung bis mindestens 4 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben; in Japan 8 Wochen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufweisen. • Keine systemische Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A oder starken CYP3A-Induktoren ab Screening bis zum Ende der Studie. • Keine Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie oder Einnahme einer anderen experimentellen Substanz chemischer oder biologischer Natur innerhalb der letzten 4 Wochen oder fünf Halbwertszeiten der Studienmedikation (je nachdem, was länger ist) vor Studienbeginn. • Measure-Up 1 in China: Die Patienten dürfen keine aktuelle oder vergangene Infektion einschließlich einer aktiven Syphilis-Infektion oder eines bestätigten positiven Syphilis-Antikörper (+) haben. • Laborwerte dürfen die folgende Kriterien innerhalb der Screening-Periode vor der ersten Dosis der Studientherapie nicht erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2 x ULN ○ ALT > 2 x ULN ○ eGFR < 40 ml/min/1,73m² (nach MDRD-Methode) ○ WBC < 2.500/μl ○ ANC < 1.500/μl ○ Thrombozytenzahl < 100.000/μl ○ Absolute Lymphozytenzahl < 800/μl ○ Hämoglobin < 10 g/dl • Keine aktuellen oder vorherigen Infektionen einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive Hauterkrankung oder aktive Infektion (bakteriell, viral oder Pilzinfektion), die innerhalb von 4 Wochen nach der Baseline-Visite eine systemische Therapie erfordert oder die angemessene Beurteilung der AD-Läsionen behindern würde. ○ Vorgeschichte von rezidivierendem Herpes Zoster oder eine oder mehrere

		<p>Episoden von disseminiertem Herpes Zoster</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden von disseminiertem Herpes simplex (einschließlich <i>Eczema herpeticatum</i>) ○ Vorgeschichte einer bekannten invasiven Infektion (z. B. Listeriose und Histoplasmose) ○ Aktive HIV-Infektion oder Immunschwäche-Syndrom, definiert als bestätigter positiver Anti-HIV-Antikörpertest ○ Aktive TB oder Erfüllen von TB-Ausschlusskriterien ○ Aktive Infektionen, die nicht die Haut betreffen, die innerhalb von 30 Tagen mit parenteralen Antiinfektiva oder innerhalb von 14 Tagen vor der Baseline-Visite mit oralen Antiinfektiva behandelt werden müssen. ○ Chronisch-rezidivierende Infektion und/oder aktive Virusinfektion, die basierend auf der klinischen Bewertung des Prüfarztes den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie macht. ○ Aktive HBV- oder HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBV: Positives Testergebnis für das HBs Ag oder Nachweis einer Sensitivität in der HBV-DNA-PCR bei HBc Ab-positiven Patienten ▪ HCV: Nachweis von HCV-RNA bei HCV-Antikörper-positiven Patienten ▪ In Japan: Positives Testergebnis für Beta-D-Glucan oder zwei direkt aufeinanderfolgende unklare Ergebnisse für Beta-D-Glucan (Screening auf <i>Pneumocystis jiroveci</i>-Infektion im Zentrallabor) ● Keine gegenwärtige oder Vorgeschichte an folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskuläre Erkrankungen in den letzten 6 Monaten (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Koronarstenting)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder unkontrollierte Hypertonie definiert als bestätigter systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Andere instabile klinische Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährden würden. ○ Vorherige Organtransplantation, die eine kontinuierliche Immunsuppression erfordert. ○ Vorherige gastrointestinale Perforation (andere Ursachen als Appendizitis oder mechanische Verletzung), Divertikulitis oder ein signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation nach Beurteilung des Prüfarztes ○ Zustände, die die Medikationsabsorption beeinträchtigen könnten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Kurzdarmsyndrom. ○ Jegliche vorherige Malignität mit Ausnahme erfolgreich behandelter NMSC oder lokalisierter Karzinome in situ des Gebärmutterhalses ○ Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikation hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden. <ul style="list-style-type: none"> ● Keine vorherige allergische Reaktion oder signifikante Sensibilität gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparats (oder seinen Hilfsstoffen) und/oder anderen Produkten der gleichen Klasse ● Kein vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baseline-Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Measure-Up 1:</p> <p>Diese multizentrische Studie wurde in 151 Zentren in 24 Ländern (Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, China, Kolumbien, Kroatien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Malaysia, Neuseeland, Rumänien, Russland, Schweiz, Türkei, Ukraine,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten [einschließlich Puerto Rico]) durchgeführt.</p> <p>Measure-Up 2:</p> <p>Diese multizentrische Studie wurde in 154 Zentren in 23 Ländern (Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Korea, Niederlande, Neuseeland, Portugal, Singapur, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten [US]) durchgeführt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Doppelblinde 16-wöchige Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Arm 1:</u> Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme • <u>Arm 2:</u> Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme • <u>Arm 3:</u> Placebo <p>Verblindete Verlängerungsphase:</p> <p>Am Ende der 16-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten des Placebo-Arms erneut im Verhältnis 1:1 zu Upadacitinib 15 mg oder 30 mg randomisiert.</p> <p>Die Patienten im Verum-Arm erhalten nach Ende der Woche 16 weiterhin die zugeteilten täglichen Dosen Upadacitinib (15 mg oder 30 mg).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einem vIGA-AD von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten von Baseline zu Woche 16 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 16 (EU/EMA und US/FDA) • Prozentuale Änderung der WP-NRS von Baseline zu Woche 16 (EU/EMA) • Prozentuale Änderung des EASI von Baseline zu Woche 16 (EU/EMA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit EASI 75 zu Woche 2 (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) des POEM ≥ 4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einem POEM ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA) • Anteil an Patienten ≥ 16 Jahre mit einer Verbesserung (Reduktion) des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einem DLQI ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Tag 2 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (Upadacitinib 30 mg versus Placebo) (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Tag 3 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (Upadacitinib 15 mg versus Placebo) (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einem Schub während der doppelblinden Behandlungsphase, definiert als Verschlechterung des EASI um $\geq 6,6$ im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einem EASI $\leq 65,4$ zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Prozentuelle Änderung des SCORAD von Baseline zu Woche 16 (EU/EMA) • Anteil an Patienten mit HADS-A < 8 und HADS-D < 8 zu Woche 16 bei Patienten mit einem HADS-A ≥ 8 oder HADS-D ≥ 8 zu Baseline (EU/EMA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des ADerm-IS (Schlafdomänen-Score) ≥ 12 zu Woche 16 bei Patienten mit einem ADerm-IS (Schlafdomänen-Score) ≥ 12 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des ADerm-SS (Hautschmerz-Score) ≥ 4 zu Woche 16 bei Patienten mit einem ADerm-SS (Hautschmerz-Score) ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 16 bei Patienten mit einem ADerm-SS TSS-7 \geq 28 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des ADerm-IS (Domäne emotionaler Zustand) \geq 11 zu Woche 16 bei Patienten mit einem ADerm-IS (Domäne emotionaler Zustand) \geq 11 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des ADerm-IS (Domäne tägliche Aktivitäten) \geq 14 zu Woche 16 bei Patienten mit einem ADerm-IS (Domäne tägliche Aktivitäten) \geq 14 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einem EASI 100 zu Woche 16 (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten \geq 16 Jahre bei Screening mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 bei Patienten mit einem DLQI $>$ 1 zu Baseline (EU/EMA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS \geq 4 zu Woche 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS \geq 4 zu Baseline (US/FDA) <p>Zusätzliche Endpunkte:</p> <p>Weitere Analysen, die folgende Endpunkte umfassen (Responder-Analysen oder Veränderungen im Vergleich zu Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI • WP-NRS • SCORAD • BSA • HADS-A, HADS-D, HADS-Gesamtscore • HECSI • ADerm-SS • ADerm-IS • POEM • DLQI, CDLQI • WPAI:AD • EQ-5D-5L • SF-36 • PGIS, PGIC, PGIT • vIGA-AD <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UESI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führten • Veränderungen der Vitalparameter und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Measure-Up 1:</p> <p><u>Version 2 (18. Dezember 2018, 335 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte wurden aufgrund von Diskussionen mit der EMA und der FDA hinzugefügt. <p><u>Version 4 (02. Oktober 2019, 53 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der sekundären Endpunkte, um die Überlegenheit jeder Upadacitinib-Dosis gegenüber Placebo zu zeigen. Klarstellung, dass der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 nur die Patienten beinhaltet, die eine WP-NRS ≥ 4 zu Baseline aufweisen. Entfernung zusätzlicher überlappender Endpunkte und Anpassung von Endpunkten, sodass diese mit anderen Endpunkten im AD-Studienprogramm übereinstimmen. <p><u>Version 5 (29. April 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Abschnitts zu sekundären Endpunkten (Aufnahme der WP-NRS) und Änderung des sekundären Endpunktes vIGA-AD 0 in einen zusätzlichen Endpunkt, um Redundanzen zu vermeiden. Klarstellungen zum Abschnitt über zusätzliche Endpunkte (MID-Schätzungen) und EASI-Endpunkte zur Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfplan. <p>Measure-Up 2</p> <p><u>Version 2.0 (18. Dezember 2018, 333 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung von sekundären Endpunkten aus regulatorischen Aspekten <p><u>Version 4.0 (02. Oktober 2019, 74 Patienten in der Hauptstudie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der sekundären Endpunkte für WP-NRS ≥ 4 zur Klärung der Analysepopulation; Anpassung der Endpunkte zu ADerm-IS an drei Domänen; Anpassung der Endpunkte zum ADerm-SS, sekundäre Endpunkte für HADS-A < 8 und HADS-D < 8 zu Woche 16 und zusätzliche Endpunkte für EQ-5D-5L und Hautschmerz-Score an andere Endpunkte des AD-Programms • Hinzufügung folgender Endpunkte: Anteil der Patienten mit Krankheitsschub, WP-NRS von 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder 1, ADerm-SS-Schmerzskala von 0, POEM-Schlaf-Score von 0, ADerm-SS TSS-11 \geq MID, HADS-A, und HADS-D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen von sekundärem Endpunkt EASI 50 zu Woche 1 nach US/FDA-Feedback; sekundärer Endpunkt EQ-5D-5L zu Woche 16 gemäß EU/EMA <p><u>Version 5.0 (13. April 2020, 0 Patienten in der Hauptstudie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte vIGA-AD und EASI 50 für EU/EMA und vIGA-AD für US/FDA wurden aus regulatorischen Gründen in zusätzliche Endpunkte umgeändert, um Redundanzen und Typ-1-Fehler zu reduzieren; Anpassung der UESI-Klassifizierungskriterien für TB (nun aktive TB) und gastrointestinale Perforation (nun bewertete gastrointestinale Perforation) aus Konsistenzgründen. • Hinzufügung von folgendem Endpunkt: EASI 50 zu Woche 1 als zusätzlicher Endpunkt in Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfplan. • Entfernen der sekundären Endpunkte EASI 75 zu Woche 4, EASI 90 zu Woche 4, ADerm-SS TSS-7 \geq MID von Baseline zu Woche 4, und ADerm-IS-Schlafdomänen-Score \geq MID von Baseline zu Woche 4 aus regulatorischen Gründen der EU/EMA und US/FDA, WP-NRS \geq 4 von Baseline zu Woche 4 aus regulatorischen Gründen der EU/EMA, die allerdings schon als zusätzliche Endpunkte eingeschlossen sind.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ungefähr 810 Patienten (12 – 75 Jahre alt) werden zu Upadacitinib 30 mg, Upadacitinib 15 mg oder Placebo im Verhältnis 1:1:1 (270 Patienten pro Behandlungsarm) randomisiert. Der Stichprobenumfang wird durch die regulatorische Anforderung, das Sicherheitsprofil angemessen zu charakterisieren, bestimmt.</p> <p>Unter Annahme eines EASI 75 von höchstens 15 % im Placebo-Arm und eines vIGA-AD 0 oder 1 mit einer Verringerung um mindestens 2 Punkte von 10 % im Placebo-Arm, wird diese Stichprobengröße mehr als 90 % Power liefern, um einen Behandlungsunterschied von 32 % bzw. 21 % bei beiden oben genannten Endpunkten festzustellen, unter Verwendung eines zweiseitigen Tests zu einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Annahmen der Ansprechraten aus dem Placebo-Arm basieren auf der maximalen Placebo-Ansprechraten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Upadacitinib-Phase-IIb-Studie und den Dupilumab-Phase-III-Monotherapiestudien (SOLO 1 und SOLO 2).</p> <p>Zusätzlich werden jugendliche Patienten in die Substudie eingeschlossen und zu Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg oder Placebo im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Insgesamt war der Einschluss von 180 jugendlichen Patienten geplant. Diese Stichprobengröße wurde so geplant, dass insgesamt 225 jugendliche Patienten mit einer Expositionsdauer von mindestens einem Jahr pro Dosis in drei Zulassungsstudien gewährleistet waren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse kann durchgeführt werden, nachdem alle Patienten (Hauptstudie und Substudie für jugendliche Patienten) die Studienaktivitäten bis zu dem relevanten Zeitpunkt zu Woche 140 abgeschlossen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels IRT.</p> <p>Stratifiziert wurde in der Hauptstudie nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschwere (moderat [vIGA-AD 3] vs. schwer [vIGA-AD 4]) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. andere vs. China und Japan für Measure-Up 1; US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 2) • Alter (jugendliche [12 – 17 Jahre] vs. erwachsene [18 – 75 Jahre] Patienten) <p>In der Substudie für jugendliche Patienten wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschwere (moderat [vIGA-AD 3] vs. schwer [vIGA-AD 4]) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 1; US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 2) <p>Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 16 werden die Patienten im Placebo-Arm erneut randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Upadacitinib 15 mg oder 30 mg. Die erneute Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 50-Ansprechen (ja vs. nein) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. China vs. Japan vs. andere für Measure-Up 1;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter (jugendliche [12 – 17 Jahre] vs. erwachsene [18 – 75 Jahre] Patienten) <p>Für die Substudie der jugendlichen Patienten wurde bei der erneuten Randomisierung stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 50-Ansprechen (ja vs. nein) Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 1; US/Puerto Rico/Kanada vs. andere für Measure-Up 2)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Über das IRT erfolgte eine Zuteilung der Medikation auf die Studienteilnehmer.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) ja, während gesamter Studiendauer</p> <p>b) ja, während gesamter Studiendauer</p> <p>c) ja, bis Woche 16</p> <p>Nachdem der letzte Patient 16 Wochen der Studienbehandlung absolviert hat, erfolgt eine entblindete Analyse. Für die Patienten als auch die Behandler blieb die Verblindung bis zum Ende der Studie aufrecht.</p> <p>Um die Verblindung zu gewährleisten, bekamen alle Patienten Upadacitinib bzw. Placebo als Tablette.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen wird die ITT-Population herangezogen, die aus allen randomisierten Patienten besteht. Die Patienten werden gemäß der randomisierten Therapie analysiert. Die ITT_M-Population (alle Patienten, die in die Hauptstudie randomisiert werden) wird für die Wirksamkeitsanalyse der Hauptstudie herangezogen. Die ITT_A-Population (alle jugendlichen Patienten, die in die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hauptstudie oder die Substudie randomisiert werden) wird für die Wirksamkeitsanalyse der jugendlichen Patienten herangezogen. Zusätzlich wird eine Per-Protokoll-Analyse (PP_M-Population) für primäre Endpunkte durchgeführt, Patienten mit wichtigen Protokollverletzungen werden dabei aus der Analysepopulation ausgeschlossen.</p> <p>Kategoriale Variablen werden im doppelblinden Behandlungszeitraum mithilfe eines CMH-Tests stratifiziert nach vIGA-AD-Kategorien und Alter für die ITT_M-Population ausgewertet und stratifiziert nach vIGA-AD-Kategorien für die ITT_A-Population. Stetige Variablen werden mittels MMRM-Methode analysiert. In der doppelblinden Behandlungsphase werden fehlende Werte und Visiten nach Rescue-Therapie für kategoriale Variablen aufgrund von COVID-19 mittels MI, für alle anderen Gründe mittels NRI oder für stetige Variablen mittels MMRM gehandhabt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Ansatz für fehlende Werte in der Analyse kategorialer Endpunkte (einschließlich koprimärer Endpunkte) ist NRI, während fehlende Daten aufgrund von COVID-19 mit MI gehandhabt werden (NRI-C). NRI-C kategorisiert alle Patienten ohne Untersuchung zu einem präspezifizierten Visiten-Fenster (entweder aufgrund von fehlenden Beurteilungen oder vorzeitigem Studienabbruch) als Non-Responder für diese Visite. Die einzigen Ausnahmen sind 1) wenn der Patient vor und nach dem Visiten-Fenster Responder war, wird er als Responder kategorisiert; 2) fehlende Daten aufgrund von COVID-19-Infektion oder logistischen Beschränkungen werden mit MI gehandhabt. Zusätzlich fließen alle Beurteilungen nach Start der Rescue-Therapie nicht in die Analyse ein; als Resultat werden Patienten danach als Non-Responder gewertet und nicht durch MI imputiert. • Als Sensitivitätsanalyse für kategoriale Endpunkte wird NRI ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19 verwendet (NRI-NC). NRI-NC erfolgt genau wie NRI-C ohne Ausnahme für fehlende Daten aufgrund von COVID-19, weshalb fehlende Daten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder logistischer Beschränkungen als Non-Responder gewertet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MI wird als Sensitivitätsanalyse für koprimäre Endpunkte durchgeführt. In das Imputationsmodell eingeschlossene Variablen für die DB-Phase sind: Behandlungsgruppe, Hauptstratum (vIGA-AD-Kategorien, Alter [jugendliche vs. erwachsene Patienten], Regionen), Geschlecht, Baseline-Wert, Untersuchungen bei Visiten in der DB-Phase. • Zur Bewertung der Robustheit der primären Analyse wird eine Tipping-Point-Analyse der koprimären Endpunkte (EASI 75 und vIGA-AD 0/1 zu Woche 16) der ITT_M-Population als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen anhand folgender Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter Gruppe 1 (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Alter Gruppe 2 (< 18 Jahre, ≥ 18 – < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²) • Abstammung (weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere) • Gewicht (< Median, ≥ Median) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada, Japan, China [Festland], andere in Measure-Up 1; US/Puerto Rico/Kanada, andere in Measure-Up 2) • Baseline-vIGA-AD (< 4, 4) • Baseline-EASI (< Median, ≥ Median) • Baseline-hsCRP (< Median, ≥ Median) • Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie (ja, nein) • Patienten mit einer berichteten Intoleranz gegenüber mindestens einer früheren TCS- oder TCI-Therapie (ja, nein) • Patienten mit einem berichteten inadäquaten Ansprechen auf mindestens eine frühere topische Behandlung (ja, nein)
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	<p>Measure-Up 1:</p> <p><u>Gesamtstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo N = 281, Upadacitinib 15 mg N = 281, Upadacitinib 30 mg N = 285 b) Placebo N = 281, Upadacitinib 15 mg N = 281, Upadacitinib 30 mg N = 285 c) Placebo N = 281, Upadacitinib 15 mg N = 281, Upadacitinib 30 mg N = 285 <p><u>Jugendliche Patienten der Gesamtstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo N = 40, Upadacitinib 15 mg N = 42, Upadacitinib 30 mg N = 42 b) Placebo N = 40, Upadacitinib 15 mg N = 42, Upadacitinib 30 mg N = 42 c) Placebo N = 40, Upadacitinib 15 mg N = 42, Upadacitinib 30 mg N = 42 <p>Measure-Up 2:</p> <p><u>Gesamtstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo N = 278, Upadacitinib 15 mg N = 276, Upadacitinib 30 mg N = 282 b) Placebo N = 278, Upadacitinib 15 mg N = 276, Upadacitinib 30 mg N = 282 c) Placebo N = 278, Upadacitinib 15 mg N = 276, Upadacitinib 30 mg N = 282 <p><u>Jugendliche Patienten der Gesamtstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo N = 36, Upadacitinib 15 mg N = 33, Upadacitinib 30 mg N = 35 b) Placebo N = 36, Upadacitinib 15 mg N = 33, Upadacitinib 30 mg N = 35 c) Placebo N = 36, Upadacitinib 15 mg N = 33, Upadacitinib 30 mg N = 35
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Measure-Up 1:</p> <p>Erster Patient erste Visite: 13. August 2018 Letzter Patient letzte Visite (Woche 16): 16. April 2020 Letzter Patient letzte Visite (Woche 52): 21. Dezember 2020</p> <p>Der Stichtag für den Datenschnitt zu Woche 16 war der 13. April 2020 oder das Datum der Visite eines Patienten zu Woche 16, je nachdem, welcher Zeitpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>später war, solange die Visite zu Woche 16 nicht über den Studientag 140 hinausging.</p> <p>Der Stichtag für den Datenschnitt zu Woche 52 war der 21. Dezember 2020.</p> <p>Measure-Up 2:</p> <p>Erster Patient erste Visite: 27. Juli 2018 Letzter Patient letzte Visite (Woche 16): 14. Mai 2020 Letzter Patient letzte Visite (Woche 52): 15. Januar 2021</p> <p>Der Stichtag für den Datenschnitt zu Woche 16 war der 08. Mai 2020 oder das Datum der Visite eines Patienten zu Woche 16, je nachdem, welcher Zeitpunkt später war, solange die Visite zu Woche 16 nicht über den Studientag 140 hinausging.</p> <p>Letzter Patient letzte Visite (Woche 52): 15. Januar 2021</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studien sind noch nicht abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

AD: atopische Dermatitis; ADerm-IS: Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS: Atopic Dermatitis Symptoms Scale; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Corona Virus Disease; CSR: Clinical Study Report; CYP3A: Cytochrome P450 3A; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EASI: Eczema Area and Severity Index; eCRF: electronic Case Report Form; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimension 5 Levels; EU: Europäische Union; FDA: US Food and Drug Administration; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; HBc Ab: Anti-Hepatitis B Core Antibodies; HBs Ag: Anti-Hepatitis B Surface Antigen; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HECSI: Hand Eczema Severity Index; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; ICH: International Council for Harmonisation; IFN: Interferon; IRT: interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; JAK: Januskinase; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: multiple Imputation; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NMSC: nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19; PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion; PDE4: Phosphodiesterase type 4; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PGIT: Patient Global Impression of Treatment; PK: Pharmakokinetik; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PP: Per-Protocol; RNA: Ribonukleinsäure; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Tuberkulose; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; TSS-7/TSS-11: 7-Item/11-Item Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; US: United States; VHP: Voluntary Harmonization Procedure Countries; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WBC: White Blood Cell; WPAI:AD: Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

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

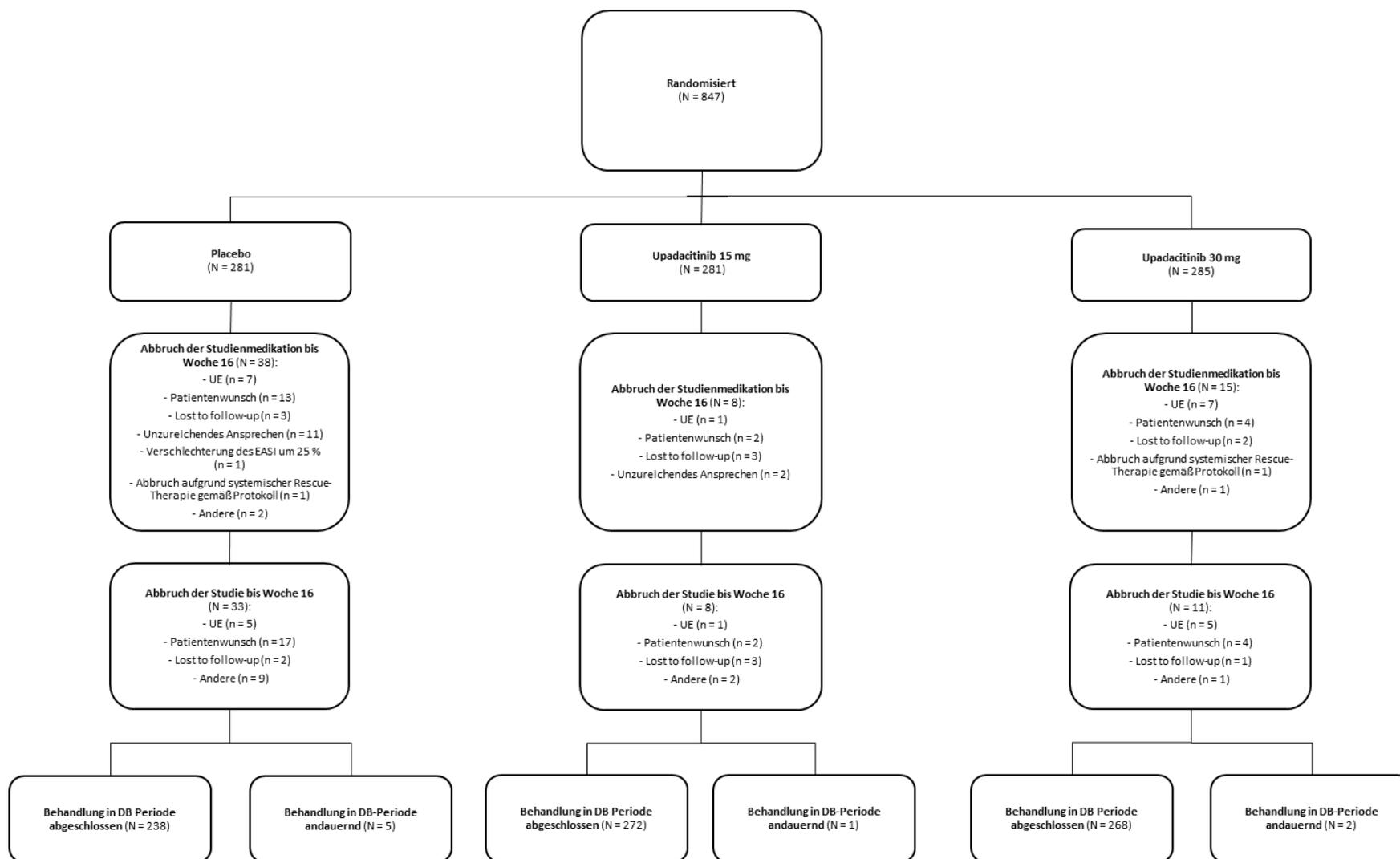


Abbildung 10: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 1 (Gesamtstudie)

DB: doppelblind; EASI: Eczema Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis

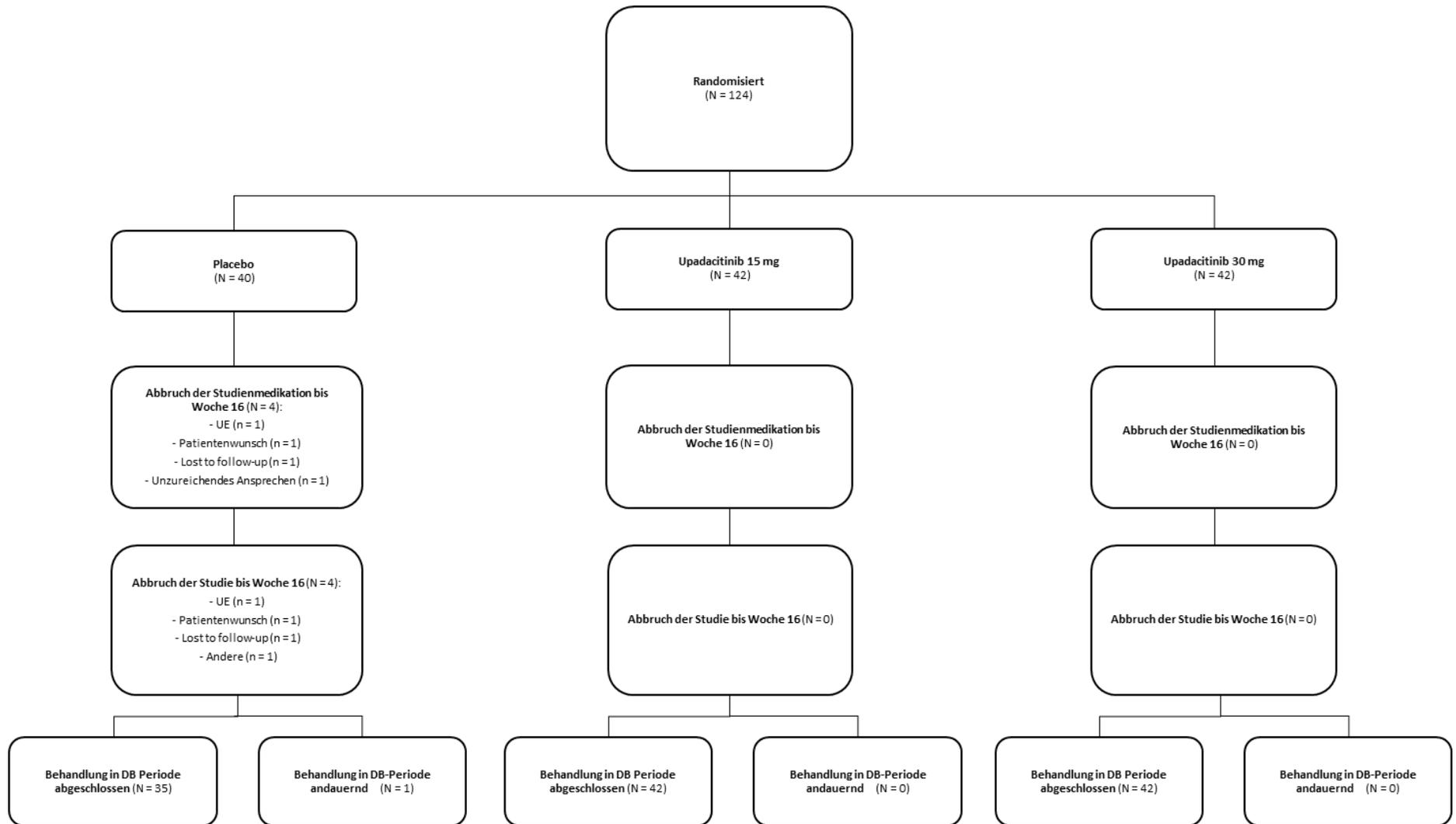


Abbildung 11: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 1 (jugendliche Patienten der Gesamtstudie)

DB: doppelblind; UE: unerwünschtes Ereignis

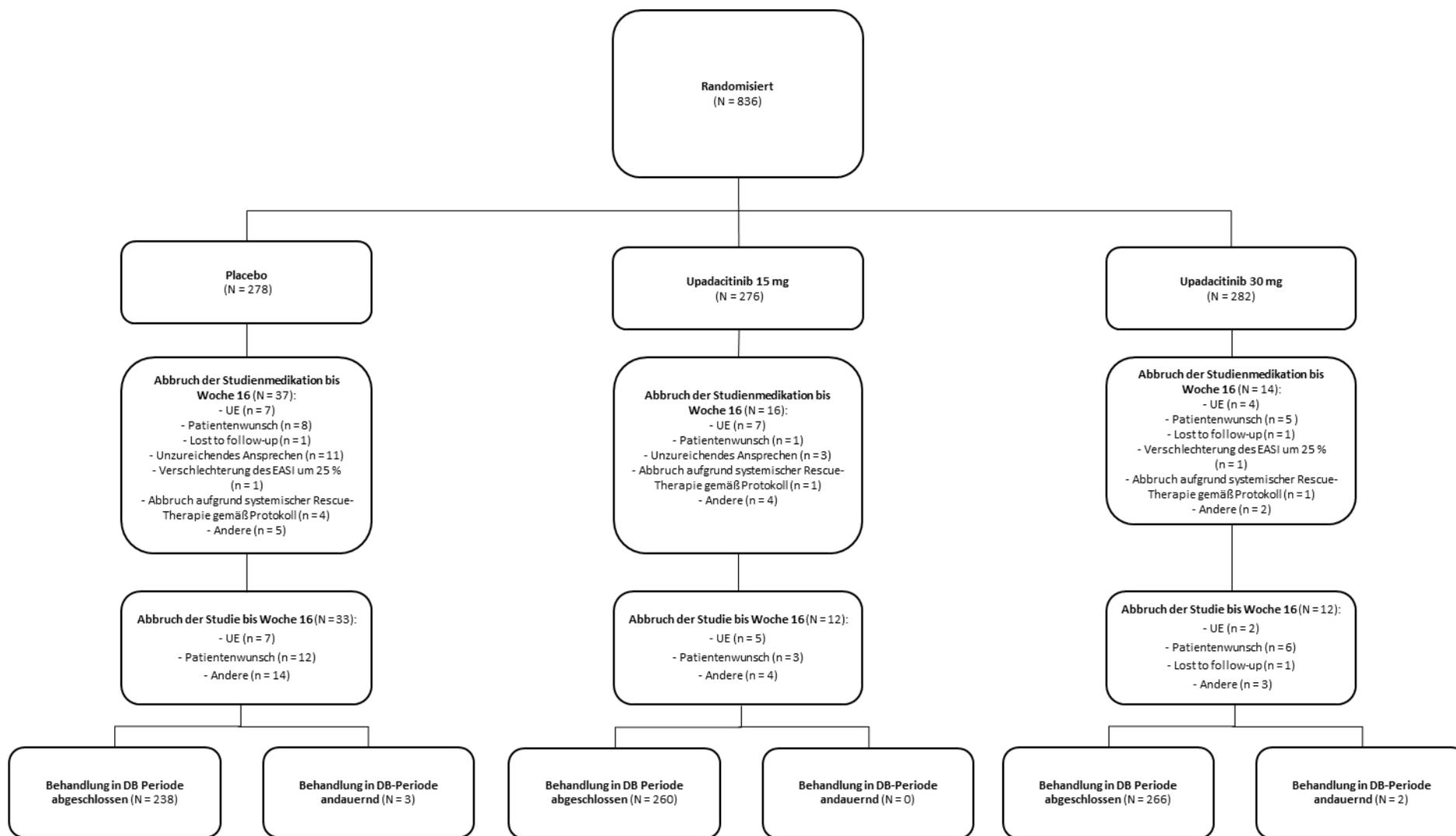


Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 2 (Gesamtstudie)

DB: doppelblind; EASI: Eczema Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis

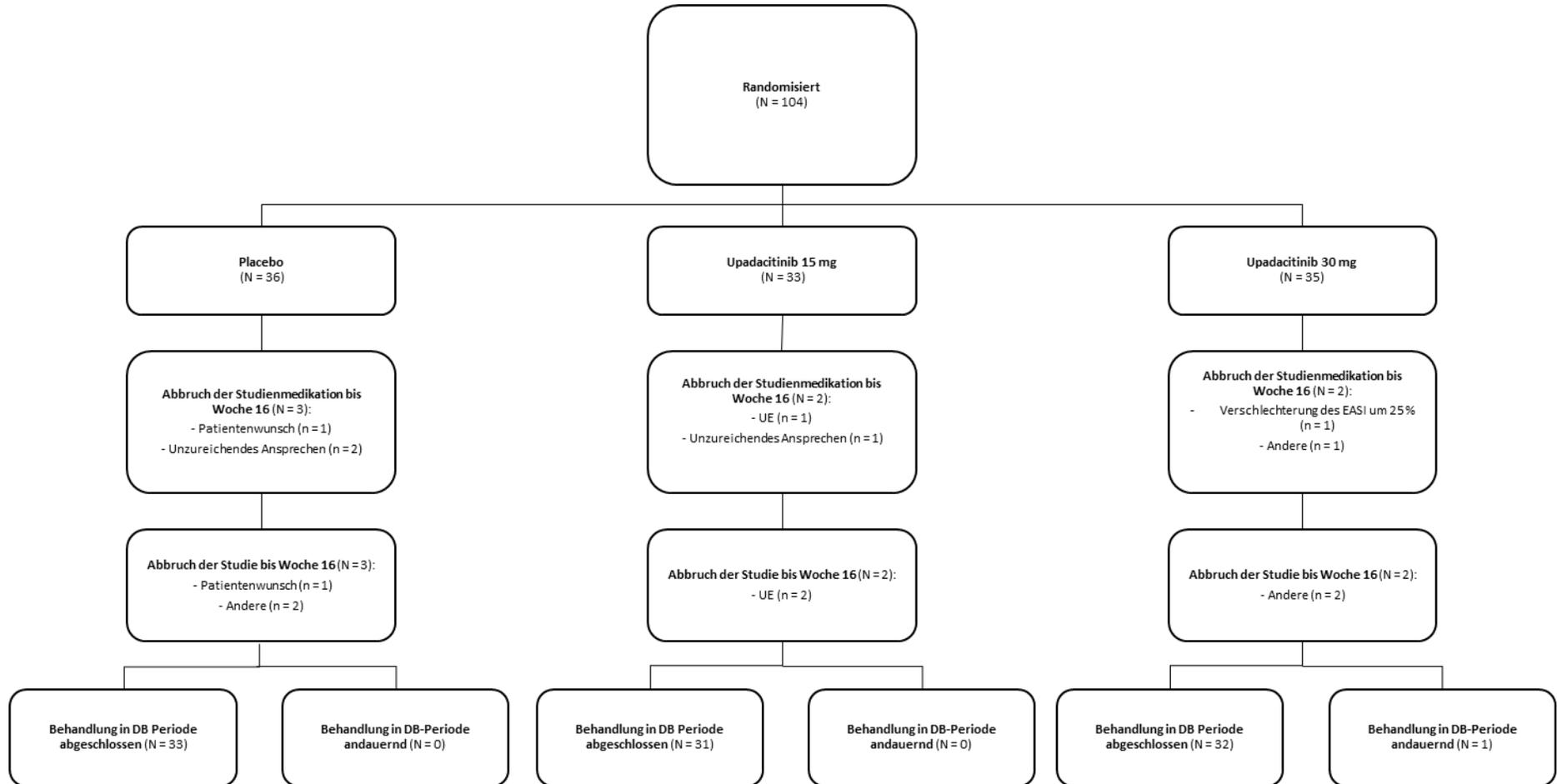


Abbildung 13: Flussdiagramm der Studie Measure-Up 2 (jugendliche Patienten der Gesamtstudie)

DB: doppelblind; EASI: Eczema Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AD-Up

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit TCS bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten (≥ 12 Jahre – ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Upadacitinib 15 mg vs. Upadacitinib 30 mg vs. Placebo). Nach Woche 16 der doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten des Placebo-Arms in einem Verhältnis von 1:1 erneut randomisiert, um Upadacitinib 15 mg oder 30 mg bis zu Woche 260 zu erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab fünf globale Amendments, zwei länder-spezifische oder regionale Amendments und eine administrative Änderung zur ersten Protokollversion vom 04. Mai 2018.</p> <p>Wesentliche Änderungen des Protokolls: <u>Version 1.01 (Länder der VHP, 20. August 2018, 71 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer zusätzlichen Interimanalyse, sobald das erforderliche Sicherheitsexpositionsziel erreicht wurde, und Hinzufügen einer PK-Auswertung zur Bestätigung der Dosisannahmen. • Spezifizierung der Nadelstärke und der Venenpunktionsversuche für jugendliche Patienten; Verwendung der Schwartz-Gleichung für die eGFR bei jugendlichen Patienten; Einzelheiten bezüglich der Definition der Gebärfähigkeit bei jugendlichen Patienten; Anforderungen an die Empfängnisverhütung für weibliche jugendliche Patienten, die während der Studie gebärfähig werden. • Revisionen bezüglich der Kriterien für klinisch signifikante Veränderungen des Elektrokardiogramms; Kriterien für die Unterbrechung oder den Abbruch der Studie und die Fortsetzung der Behandlung nach Abschluss der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Version 1.02 (Kanada, 07. August 2018, 45 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter wurde präzisiert, um die jugendlichen Patienten in der Studie widerzuspiegeln. • Absichtliche/prospektive Abweichungen von den Abbruchkriterien waren nicht zulässig. <p><u>Version 2 (18. Dezember 2018, 310 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte wurden aufgrund von Diskussionen mit der EMA und der FDA hinzugefügt. • Die Verwendung von feuchten Wickelpackungen in Kombination mit täglicher Anwendung von TCS/TCI war nicht mehr erlaubt, und die Verwendung von TCS/TCI/Emollients nach Absetzen der Studienmedikation war nicht mehr obligatorisch. • Klarstellung, dass die Studienmedikation als Ganzes eingenommen werden sollte. • Beschreibung von Studienprozeduren z. B. ADerm-IS, WP-NRS. • Spezifische Formulierung bzgl. der Schwangerschaft und spezifische Formulierung für Japan, China und die Niederlande wurden hinzugefügt. <p><u>Version 3 (23. Juli 2019, 158 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der Erhebung der Körpergröße für jugendliche Patienten zur Bestimmung der Schwartz-Gleichung. • Klärung, wann eine Röntgenaufnahme der Brust erforderlich ist. <p><u>Version 4 (02. Oktober 2019, 39 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Substudie für jugendliche Patienten, um den Einschluss einer ausreichenden Anzahl an jugendlichen Patienten sicherzustellen. • Erhöhung der weltweiten Anzahl an Zentren • Aktualisierung des Abschnitts zur Toxizität zur Behandlung von Herpes Zoster, Thrombose, muskelbezogene Ereignisse und periodische Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko • Überarbeitung des Abschnitts zum Nutzen und Risiken für die Patienten, um darüber zu informieren, dass Ereignisse von tiefen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Venenthrombosen und Lungenembolien bei JAK-Inhibitoren gemeldet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Schwangerschaften und dass Upadacitinib nicht genotoxisch ist. • Änderung der sekundären Endpunkte, um die Überlegenheit jeder Upadacitinib-Dosis gegenüber Placebo zu zeigen. Klarstellung, dass der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 nur die Patienten beinhaltet, die eine WP-NRS ≥ 4 zu Baseline aufweisen. Entfernung zusätzlicher überlappender Endpunkte und Anpassung von Endpunkten, sodass diese mit anderen Endpunkten im AD-Studienprogramm übereinstimmen. <p><u>Version 5 (29. April 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen für Patienten angesichts der jüngsten Bedenken, die für die Klasse der JAK-Inhibitoren hinsichtlich des Risikos thromboembolischer Ereignisse geäußert wurden. • Änderung des Abschnitts zu sekundären Endpunkten (Aufnahme der WP-NRS) und Änderung des sekundären Endpunktes vIGA-AD 0 in einen zusätzlichen Endpunkt. Klarstellungen zum Abschnitt über zusätzliche Endpunkte (MID-Schätzungen) und EASI-Endpunkte zur Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfplan. • Hinzufügen einer Interimanalyse der Hauptstudie zu Woche 52 • Aktualisierung des Textes bzgl. Serum-Schwangerschaftstest und Risiko für männliche Partner in Übereinstimmung mit dem klinischen Studienprogramm • Klarstellung, dass topische Antihistaminika, topische Antiinfektiva und Bleibäder während der Studie nicht verboten sind, wenn sie aus anderen Gründen als AD verwendet werden. • Aktualisierung der Kriterien für den Studienabbruch zu Woche 4, Woche 8 und Woche 12 <p><u>Version 5.1 (nur VHP-Länder) (31. Juli 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie <p><u>Version 6 (27. Januar 2021)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der verblindeten Verlängerungsphase von 136 Wochen auf 260 Wochen • Einarbeitung notwendiger Protokolländerungen aufgrund der COVID-19-Pandemie (z. B. Unterbrechung der Behandlung bei Patienten mit COVID-19) <p><u>Version 6.1 (nur VHP-Länder) (31. März 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifikation, dass erlaubte Änderungen an Visiten, Verfahren und/oder Aktivitäten der Studie nur im Falle der COVID-19-Pandemie gelten. <p><u>Version 6.1.1 (nur VHP-Länder) (04. Mai 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der aktualisierten spezifischen Toxizitätsmanagement Richtlinien für abnormale Laborwerte für ALT und AST. <p><u>Version 7.0 (31. März 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der aktualisierten spezifischen Toxizitätsmanagement Richtlinien für abnormale Laborwerte für ALT und AST.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren bis ≤ 75 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. Jugendliche Patienten < 18 Jahre werden in die Studie eingeschlossen, wenn das jeweilige Land oder die Aufsichts-/Gesundheitsbehörde dies genehmigt. Wenn diese Genehmigung nicht erteilt wurde, werden nur Patienten ≥ 18 Jahre in die Studie eingeschlossen. • Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung für Patienten ≥ 18 Jahre. Patienten in Japan, die < 20 Jahre alt sind, müssen freiwillig eine Einwilligungserklärung unterzeichnen und datieren ebenso wie deren Eltern oder Erziehungsberechtigte. • Für Patienten im Alter von < 18 Jahren: Einwilligungserklärung eines Elternteils oder Erziehungsberechtigten. Die Patienten werden in alle Diskussionen einbezogen, um eine mündliche und/oder schriftliche Zustimmung zu erhalten. Wenn ein Patient während des Studienverlaufs volljährig wird, muss dieser eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnen. • Körpergewicht ≥ 40 kg bei Baseline für Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Alter von ≥ 12 Jahren bis < 18 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist in guter Gesundheit nach Ermessen des Prüfarztes, basierend auf medizinischer Vorgeschichte, Laborwerten, physischer Untersuchung, Röntgenaufnahmen der Brust und EKG bei Screening. • Chronische AD mit Symptombeginn mindestens 3 Jahre vor Baseline und Patient erfüllt die Hanifin und Rajka-Klassifikationskriterien. • Patient erfüllt alle der folgenden Kriterien bzgl. der Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> ○ EASI ≥ 16 bei Screening und Baseline ○ vIGA-AD ≥ 3 bei Screening und Baseline ○ ≥ 10 % der Körperoberfläche von AD bei Screening und Baseline betroffen ○ WP-NRS ≥ 4 im Wochendurchschnitt zu Baseline (gemessen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor der Baseline-Visite; von den 7 Tagen sind Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich). • Anwendung eines topischen Emolliens (Feuchtigkeitsscreme) zweimal täglich für mindestens 7 Tage vor Baseline. Patienten können verschreibungspflichtige Feuchtigkeitsscremes oder Feuchtigkeitsscremes verwenden, die Ceramid, Urea, Filaggrin-Abbauprodukte oder Hyaluronsäure enthalten, wenn diese bereits vor Screening verwendet wurden. • Dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite • Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) bei der Screening-Visite aufweisen und einen negativen Schwangerschaftstest (Urin) zur Baseline-Visite vorweisen. Patientinnen mit einem grenzwertigen Schwangerschaftstest zu Screening müssen ≥ 3 Tage später einen Schwangerschaftstest (Serum) durchführen lassen, um die Eignung für die Studie festzustellen. • Für Patientinnen muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder Verwendung von mindestens einer im Protokoll anerkannten Verhütungsmethode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(beginnend ab Baseline-Visite bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen dürfen während der Studie und ca. 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation nicht schwanger sein, werden oder stillen. • Lokale Bestimmungen können bzgl. der Kontrazeption gelten. • Keine Vorbehandlung mit JAK-Inhibitoren (einschließlich aber nicht ausschließlich Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib [PF-04965842] und Filgotinib) • Keine Vorbehandlung mit Dupilumab • Nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche zu Baseline von AD betroffen, welche nicht sicher mit mittleren oder hochpotenten TCS behandelt werden kann. • Keine vorherige AD-Behandlung innerhalb eines spezifizierten Zeitrahmens vor der Baseline-Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Therapie bei AD (inklusive aber nicht ausschließlich Kortikosteroide, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, IFN-γ und Mycophenolat-Mofetil innerhalb von 4 Wochen) ○ Gezielte biologische Therapien innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder innerhalb von 12 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. ○ Phototherapie, Lasertherapie, Solarium oder längere Sonnenexposition, die den Schweregrad der Krankheit beeinflussen oder die Beurteilung der Krankheit innerhalb von 4 Wochen beeinflussen könnte. ○ Orale oder parenterale traditionelle Chinesische Medizin innerhalb von 4 Wochen ○ Marihuana innerhalb von 2 Wochen ○ Topische Behandlungen (mit der Ausnahme von topischen Emollientien) inklusive aber nicht ausschließlich TCS, TCI oder topische PDE4-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen • Patienten, dürfen innerhalb von 4 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben; in Japan 8 Wochen) vor Studienbeginn keinen Lebendimpfstoff erhalten oder dürfen keinen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erwarteten Bedarf der Verabreichung eines Lebendimpfstoffes während der Studiendurchführung bis mindestens 4 Wochen (oder länger, falls lokal vorgeschrieben; in Japan 8 Wochen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine systemische Therapie mit starken Inhibitoren von CYP3A oder starken CYP3A-Induktoren ab Screening bis zum Ende der Studie • Keine Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie oder Einnahme einer anderen experimentellen Substanz chemischer oder biologischer Natur innerhalb der letzten 4 Wochen oder fünf Halbwertszeiten der Studienmedikation (je nachdem, was länger ist) vor Studienbeginn. In China dürfen die Patienten keine aktuelle oder vergangenen Infektion einschließlich einer aktiven Syphilis-Infektion oder eines bestätigten positiven Syphilis-Antikörper (+) haben. • Laborwerte dürfen die folgende Kriterien innerhalb der Screening-Periode vor der ersten Dosis der Studientherapie nicht erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2 x ULN ○ ALT > 2 x ULN ○ eGFR < 40 ml/min/1,73m² (nach MDRD-Methode) ○ WBC < 2.500/μl ○ ANC < 1.500/μl ○ Thrombozytenzahl < 100.000/μl ○ Absolute Lymphozytenzahl < 800/μl ○ Hämoglobin < 10 g/dl • Keine aktuellen oder vorherigen Infektionen einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive Hauterkrankung oder aktive Infektion (bakteriell, viral oder Pilzinfektion), die innerhalb von 4 Wochen nach der Baseline-Visite eine systemische Therapie erfordert oder die angemessene Beurteilung der AD-Läsionen behindern würde. ○ Vorgeschichte von rezidivierendem Herpes Zoster oder eine oder mehrere Episoden von disseminiertem Herpes Zoster ○ Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden von disseminiertem Herpes simplex (einschließlich <i>Eczema</i>

		<p><i>herpeticatum</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer bekannten invasiven Infektion (z. B. Listeriose und Histoplasmose) ○ Aktive HIV-Infektion oder Immunschwäche-Syndrom, definiert als bestätigter positiver Anti-HIV-Antikörpertest ○ Aktive TB oder Erfüllen von TB-Ausschlusskriterien ○ Aktive Infektionen, die nicht die Haut betreffen, die innerhalb von 30 Tagen mit parenteralen Antiinfektiva oder innerhalb von 14 Tagen vor der Baseline-Visite mit oralen Antiinfektiva behandelt werden müssen. ○ Chronisch-rezidivierende Infektion und/oder aktive Virusinfektion, die basierend auf der klinischen Bewertung des Prüfarztes den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie macht. ○ Aktive HBV- oder HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBV: Positives Testergebnis für das HBs Ag oder Nachweis einer Sensitivität in der HBV-DNA-PCR bei HBc Ab-positiven Patienten ▪ HCV: Nachweis von HCV-RNA bei HCV-Antikörper-positiven Patienten ▪ In Japan: Positives Testergebnis für Beta-D-Glucan oder zwei direkt aufeinanderfolgende unklare Ergebnisse für Beta-D-Glucan (Screening auf <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Infektion im Zentrallabor). ● Keine gegenwärtige oder Vorgeschichte an folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskuläre Erkrankungen in den letzten 6 Monaten (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Koronarstenting) oder unkontrollierte Hypertonie definiert als bestätigter systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg. Andere instabile klinische Erkrankungen, die nach
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährden würden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige Organtransplantation, die eine kontinuierliche Immunsuppression erfordert. ○ Vorherige gastrointestinale Perforation (andere Ursachen als Appendizitis oder mechanische Verletzung), Divertikulitis oder ein signifikant erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation nach Beurteilung des Prüfarztes ○ Zustände, die die Medikationsabsorption beeinträchtigen könnten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Kurzdarmsyndrom. ○ Jegliche vorherige Malignität mit Ausnahme erfolgreich behandelter NMSC oder lokalisierter Karzinome in situ des Gebärmutterhalses ○ Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikation hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden. <ul style="list-style-type: none"> ● Keine vorherige allergische Reaktion oder signifikante Sensibilität gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparats (oder seinen Hilfsstoffen) und/oder anderen Produkten der gleichen Klasse ● Kein vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baseline-Visite ● Keine Kontraindikation gegenüber TCS und TCI
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 171 Zentren in 22 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor.</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Belgien, China (inkl. Hong Kong), Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten (inkl. Puerto Rico)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Doppelblinde 16-wöchige Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Arm 1:</u> Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme in Kombination mit TCS • <u>Arm 2:</u> Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme in Kombination mit TCS • <u>Arm 3:</u> Placebo in Kombination mit TCS <p>Verblindete Verlängerungsphase: Am Ende der 16-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten des Placebo-Arms erneut im Verhältnis 1:1 zu Upadacitinib 15 mg oder 30 mg in Kombination mit TCS randomisiert. Die Patienten im Verum-Arm erhalten nach Ende der Woche 16 weiterhin die zugeteilten täglichen Dosen Upadacitinib (15 mg oder 30 mg) in Kombination mit TCS.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 16 • Anteil an Patienten mit einem vIGA-AD von 0 oder 1 und einer Verbesserung von mindestens zwei Punkten von Baseline zu Woche 16 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einem EASI 90 zu Woche 16 (EU/EMA und US/FDA) • Prozentuale Änderung der WP-NRS von Baseline zu Woche 16 (EU/EMA) • Prozentuale Änderung des EASI von Baseline zu Woche 16 (EU/EMA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 4 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit EASI 75 zu Woche 4 (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit EASI 75 zu Woche 2 (EU/EMA und US/FDA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit EASI 90 zu Woche 4 (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit EASI 100 zu Woche 16 bei Patienten mit Upadacitinib 30 mg (EU/EMA und US/FDA) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Verringerung) der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 1 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit einer WP-NRS ≥ 4 zu Baseline (EU/EMA und US/FDA) <p>Zusätzliche Endpunkte</p> <p>Weitere Analysen, die folgende Endpunkte umfassen (Responder-Analysen oder Veränderungen im Vergleich zu Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI • WP-NRS • SCORAD • BSA • HADS • ADerm-SS • ADerm-IS • POEM • DLQI, CDLQI • WPAI:AD • EQ-5D-5L • PGIS, PGIC, PGIT • vIGA-AD • DIS <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UESI • UE, die zum Therapieabbruch führten • Veränderungen der Vitalparameter und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Version 2 (18. Dezember 2018, 310 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte wurden aufgrund von Diskussionen mit der EMA und der FDA hinzugefügt. <p><u>Version 4 (02. Oktober 2019, 39 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der sekundären Endpunkte, um die Überlegenheit jeder Upadacitinib-Dosis gegenüber Placebo zu zeigen. Klarstellung, dass der Anteil an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 nur die Patienten beinhaltet, die eine WP-NRS ≥ 4 zu Baseline aufweisen. Entfernung zusätzlicher überlappender Endpunkte und Anpassung von Endpunkten, sodass diese mit anderen Endpunkten im AD-Programm übereinstimmen.</p> <p><u>Version 5 (29. April 2020, 0 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Abschnitts zu sekundären Endpunkten (Aufnahme der WP-NRS) und Änderung des sekundären Endpunktes vIGA-AD 0 in einen zusätzlichen Endpunkt. Klarstellungen zum Abschnitt über zusätzliche Endpunkte (MID-Schätzungen) und EASI-Endpunkte zur Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfkonzept.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ungefähr 810 Patienten (12 – 75 Jahre alt) werden zu Upadacitinib 30 mg, Upadacitinib 15 mg oder Placebo (jeweils in Kombination mit TCS) im Verhältnis 1:1:1 in die Gesamtstudie (270 Patienten pro Behandlungsarm) randomisiert. Der Stichprobenumfang wird durch die regulatorische Anforderung, das Sicherheitsprofil angemessen zu charakterisieren, bestimmt.</p> <p>Unter Annahme eines EASI 75 von höchstens 24 % und eines vIGA-AD 0 oder 1 mit einer Verringerung um mindestens 2 Punkte von 13 % im Placebo + TCS-Arm, wird diese Stichprobengröße mehr als 90 % Power liefern, um einen Behandlungsunterschied von 38 % bzw. 20 % bei beiden oben genannten Endpunkten festzustellen, unter Verwendung eines zweiseitigen Tests zu einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Die Annahmen der Ansprechraten aus dem Placebo-Arm basieren auf der maximalen Placebo-Ansprechraten in der Upadacitinib-Phase-II b-Studie und den Dupilumab-Phase-III-Monotherapiestudien (SOLO 1 und SOLO 2), die Schätzung des Behandlungseffekts der topischen Behandlung basiert auf der Differenz der Mono- und Kombinationstherapie in der Dupilumab CHRONOS-Studie.</p> <p>Zusätzlich werden jugendliche Patienten in eine Substudie eingeschlossen und zu Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg oder Placebo (jeweils in Kombination mit TCS) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Insgesamt war der Einschluss von 180 jugendlichen Patienten geplant. Die Stichprobengröße wurde so geplant, dass insgesamt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		225 jugendliche Patienten mit einer Expositionsdauer von mindestens einem Jahr pro Dosis in drei Zulassungsstudien gewährleistet waren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse kann durchgeführt werden, nachdem alle Patienten (Hauptstudie und Substudie für jugendliche Patienten) die Studienaktivitäten bis zu dem relevanten Zeitpunkt zu Woche 140 abgeschlossen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels IRT.</p> <p>Stratifiziert wurde in der Hauptstudie nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschwere (moderat [vIGA-AD 3] vs. schwer [vIGA-AD 4]) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. Japan vs. China vs. andere) • Alter (jugendliche [12 – 17 Jahre] vs. erwachsene [18 – 75 Jahre] Patienten) <p>In der Substudie für jugendliche Patienten wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschwere (moderat [vIGA-AD 3] vs. schwer [vIGA-AD 4]) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. andere) <p>Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 16 werden die Patienten im Placebo-Arm erneut im Verhältnis 1:1 randomisiert zu Upadacitinib 15 mg oder 30 mg jeweils in Kombination mit TCS. Die erneute Randomisierung wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 50-Ansprechen (ja vs. nein) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. China vs. Japan vs. andere) • Alter (jugendliche [12 – 17 Jahre] vs. erwachsene [18 – 75 Jahre] Patienten) <p>Für die Substudie der jugendlichen Patienten wurde bei der erneuten Randomisierung stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 50-Ansprechen (ja vs. nein) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Über das IRT erfolgte eine Zuteilung der Medikation auf die Studienteilnehmer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja, während gesamter Studiendauer b) ja, während gesamter Studiendauer c) ja, bis Woche 16 Nachdem der letzte Patient 16 Wochen der Studienbehandlung absolviert hat, erfolgt eine entblindete Analyse. Für die Patienten als auch die Behandler blieb die Verblindung bis zum Ende der Studie aufrecht. Um die Verblindung zu gewährleisten, bekamen alle Patienten Upadacitinib bzw. Placebo als Tablette.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen wird die ITT-Population herangezogen, die aus allen randomisierten Patienten besteht. Die Patienten werden gemäß der randomisierten Therapie analysiert. Die ITT_M-Population (alle Patienten, die in die Hauptstudie randomisiert werden) wird für die Wirksamkeitsanalyse der Hauptstudie herangezogen. Die ITT_A-Population (alle jugendlichen Patienten, die in die Hauptstudie oder die Substudie randomisiert werden) wird für die Wirksamkeitsanalyse der jugendlichen Patienten herangezogen. Zusätzlich wird eine Per-Protokoll-Analyse (PP_M-Population) für primäre Endpunkte durchgeführt, Patienten mit wichtigen Protokollverletzungen werden dabei aus der Analysepopulation ausgeschlossen. Kategoriale Variablen werden im doppelblinden Behandlungszeitraum mithilfe eines CMH-Tests stratifiziert nach vIGA-AD-Kategorien und Alter für die ITT_M-Population ausgewertet und stratifiziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach vIGA-AD-Kategorien für die ITT_A-Population. Stetige Variablen werden mittels MMRM-Methode analysiert. In der doppelblinden Behandlungsphase werden fehlende Werte und Visiten nach Rescue-Therapie für kategoriale Variablen aufgrund von COVID-19 mittels MI, für alle anderen Gründe mittels NRI oder für stetige Variablen mittels MMRM gehandhabt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Ansatz für fehlende Werte in der Analyse kategorialer Endpunkte (einschließlich koprimärer Endpunkte) ist NRI, während fehlende Daten aufgrund von COVID-19 mit MI gehandhabt werden (NRI-C). NRI-C kategorisiert alle Patienten ohne Untersuchung zu einem präspezifizierten Visiten-Fenster (entweder aufgrund von fehlenden Beurteilungen oder vorzeitigem Studienabbruch) als Non-Responder für diese Visite. Die einzigen Ausnahmen sind 1) wenn der Patient vor und nach dem Visiten-Fenster Responder war, wird er als Responder kategorisiert; 2) fehlende Daten aufgrund von COVID-19-Infektion oder logistischen Beschränkungen werden mit MI gehandhabt. Zusätzlich fließen alle Beurteilungen nach Start der Rescue-Therapie nicht in die Analyse ein; als Resultat werden Patienten danach als Non-Responder gewertet und nicht durch MI imputiert. • Als Sensitivitätsanalyse für kategoriale Endpunkte wird NRI ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19 verwendet (NRI-NC). NRI-NC erfolgt genau wie NRI-C ohne Ausnahme für fehlende Daten aufgrund von COVID-19, weshalb fehlende Daten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder logistischer Beschränkungen als Non-Responder gewertet werden. • MI wird als Sensitivitätsanalyse für koprimäre Endpunkte durchgeführt. In das Imputationsmodell eingeschlossene Variablen für die DB-Phase sind: Behandlungsgruppe, Hauptstratum (vIGA-AD-Kategorien, Alter [jugendliche vs. erwachsene Patienten], Regionen), Geschlecht, Baseline-Wert, Untersuchungen bei Visiten in der DB-Phase. • Zur Bewertung der Robustheit der primären Analyse wird eine Tipping-Point-Analyse der koprimären Endpunkte (EASI 75 und vIGA-AD 0/1 zu Woche 16) als Sensitivitätsanalyse der ITT_M-Population durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Bewertungen der langfristigen Wirksamkeit (über den doppelblinden Behandlungszeitraum und den verblindeten Verlängerungszeitraum) für Patienten, die in der Behandlung bleiben, werden ebenfalls bei jeder Visite nach der Methode der beobachteten Fälle zusammengefasst. Es werden keine fehlenden Daten imputiert, und es werden alle Bewertungen vor dem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen anhand folgender Merkmale durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alter Gruppe 1 (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Alter Gruppe 2 (< 18 Jahre, ≥ 18 – < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²) • Abstammung (weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere) • Gewicht (< Median, ≥ Median) • Geografische Region (US/Puerto Rico/Kanada vs. Japan vs. Festland China vs. andere) • Baseline-vIGA-AD (< 4, 4) • Baseline-EASI (< Median, ≥ Median) • Baseline-hsCRP (< Median, ≥ Median) • Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie (ja, nein) • Patienten mit einer berichteten Intoleranz gegenüber mindestens einer früheren TCS- oder TCI-Therapie (ja, nein) • Patienten mit einem berichteten inadäquaten Ansprechen auf mindestens eine frühere topische Behandlung (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<u>Gesamtstudie:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo + TCS N = 304, Upadacitinib 15 mg + TCS N = 300, Upadacitinib 30 mg + TCS N = 297 b) Placebo + TCS N = 303, Upadacitinib 15 mg + TCS N = 300, Upadacitinib 30 mg + TCS N = 297 c) Placebo + TCS N = 304, Upadacitinib 15 mg + TCS N = 300, Upadacitinib 30 mg + TCS N = 297 <u>Jugendliche Patienten der Gesamtstudie:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) Placebo N = 40, Upadacitinib 15 mg N = 39, Upadacitinib 30 mg N = 37

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Placebo N = 39, Upadacitinib 15 mg N = 39, Upadacitinib 30 mg N = 37 c) Placebo N = 40, Upadacitinib 15 mg N = 39, Upadacitinib 30 mg N = 37
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 09. August 2018 Letzter Patient letzte Visite (Woche 16): 13. Mai 2020 Letzter Patient letzte Visite (Woche 52): 18. Dezember 2020 <u>Datenschnitte:</u> Der Stichtag für den Datenschnitt zu Woche 16 war der 10. April 2020 oder das Datum der Visite eines Patienten zu Woche 16, je nachdem, welcher Zeitpunkt später war, solange die Visite zu Woche 16 nicht über den Studientag 140 hinausging. Der Stichtag für den Datenschnitt zu Woche 52 war der 18. Dezember 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. AD: atopische Dermatitis; ADerm-IS: Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS: Atopic Dermatitis Symptoms Scale; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Corona Virus Disease; CYP3A: Cytochrome P450 3A; DIS: Dermatologic Intimacy Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EASI: Eczema Area and Severity Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimension 5 Levels; EU: Europäische Union; FDA: US Food and Drug Administration; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HBc Ab: Anti-Hepatitis B Core Antibodies; HBs Ag: Anti-Hepatitis B Surface Antigen; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; IFN: Interferon; IRT: interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; JAK: Januskinase; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: multiple Imputation; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NMSC: nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation mit MI zur Ersetzung fehlender Daten aufgrund COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne spezielle Handhabung für fehlende Werte aufgrund von COVID-19; PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion; PDE4: Phosphodiesterase type 4; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PGIT: Patient Global Impression of Treatment; PK: Pharmakokinetik; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PP: Per-Protocol; RNA: Ribonukleinsäure; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Tuberkulose; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; US: United States; VHP: Voluntary Harmonization Procedure Countries; vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WBC: White Blood Cell; WPAI:AD: Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale		

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

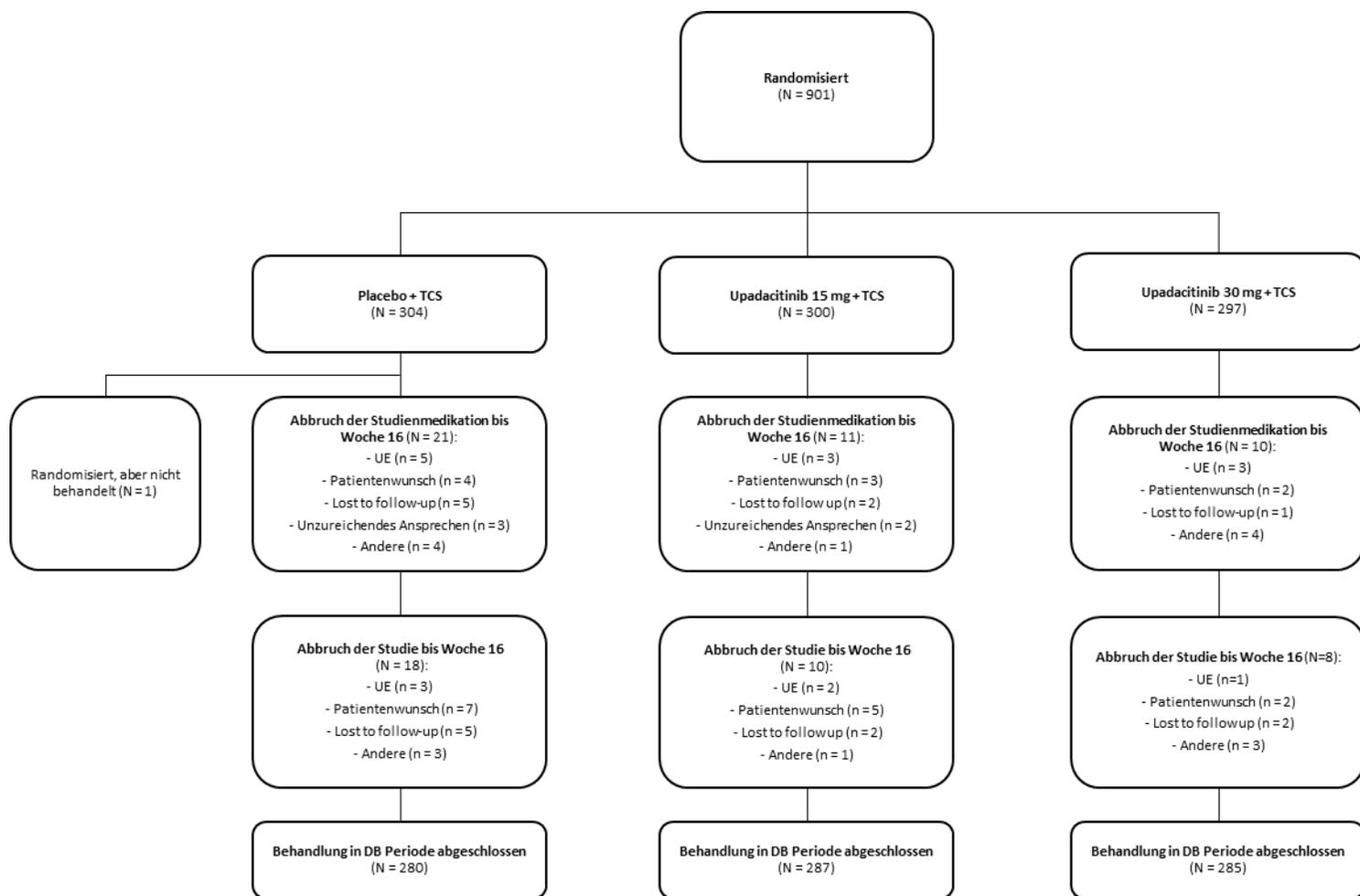


Abbildung 14: Flussdiagramm der Studie AD-Up (Gesamtstudie)

DB: doppelblind; UE: unerwünschtes Ereignis

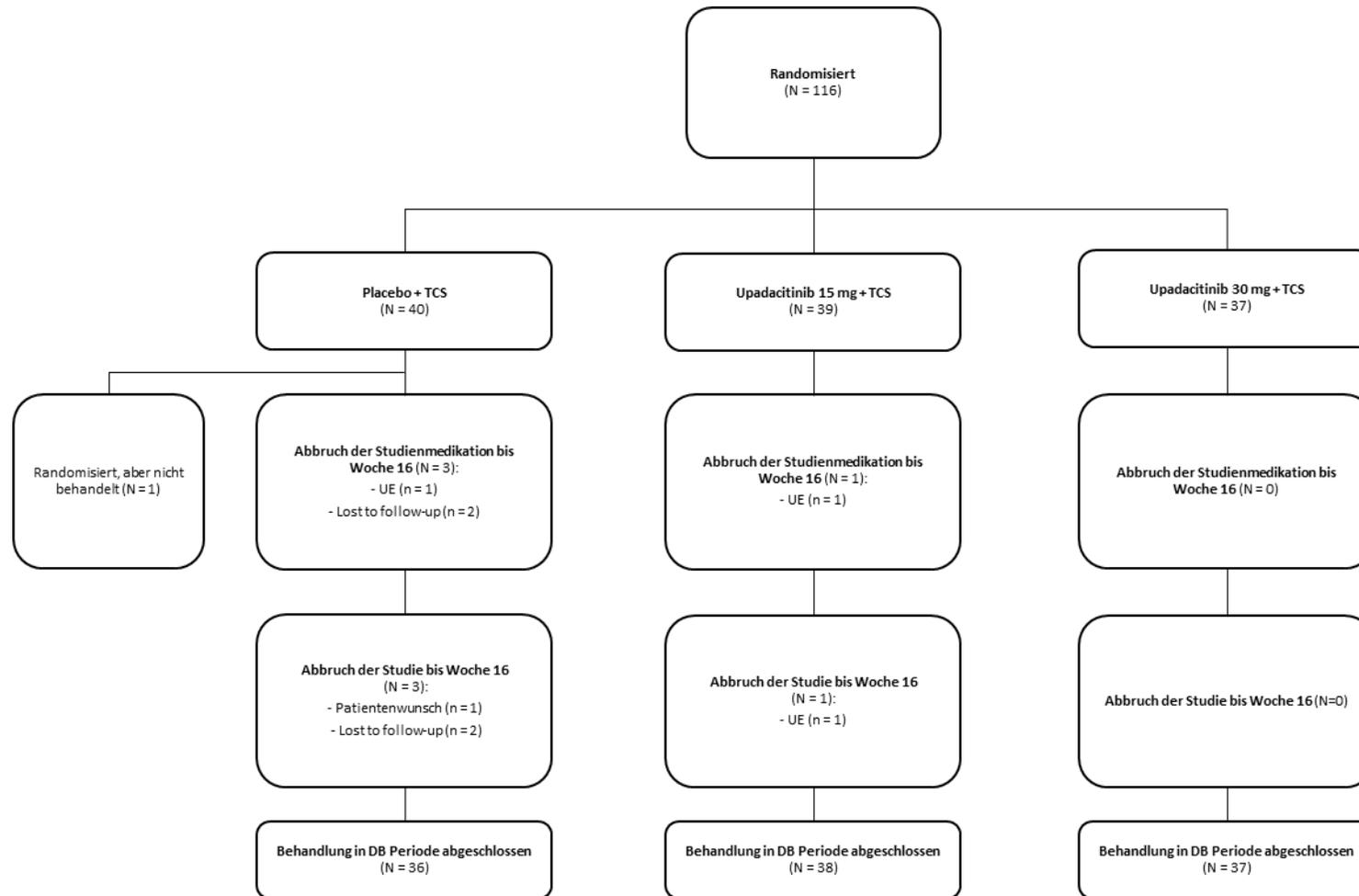


Abbildung 15: Flussdiagramm der Studie AD-Up (jugendliche Patienten der Gesamtstudie)

DB: doppelblind; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Heads-Up

Studie: M16-046 (Heads-Up)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

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:

A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C

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:

A, B, C

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:

A, B, C

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Die Patienten sind bis zu Woche 24 verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zu Woche 24 verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C

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

ja nein

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

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hautbild (EASI und BSA)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise leicht über 10 % (jeweils 10,3 % im Upadacitinib-Arm und 9,0 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzten sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie fehlende Werte, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und Werte nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Hautbildes in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet, somit erfolgte die Bewertung des EASI und der BSA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise leicht über 10 % (jeweils 10,3 % im Upadacitinib-Arm und 9,0 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Juckreiz (WP-NRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (16,4 % im Upadacitinib-Arm und 13,4 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzten sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie fehlende Werte, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und Werte nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der WP-NRS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet, somit erfolgte die Bewertung der WP-NRS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (16,4 % im Upadacitinib-Arm und 13,4 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (12,4 % im Upadacitinib-Arm und 11,0 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Werte setzten sich zusammen aus fehlenden Werten aufgrund einer COVID-19-Infektion oder damit verbundenen logistischen Einschränkungen, sowie fehlende

Werte, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind und Werte nach einer systemischen Rescue-Therapie oder Phototherapie als Rescue-Therapie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des HN-PGIS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet, somit erfolgte die Bewertung der WP-NRS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von leicht über 10 % (12,4 % im Upadacitinib-Arm und 11,0 % im Dupilumab-Arm) kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die tatsächlich fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des möglichen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Prüfer und Patienten waren in der Studie Heads-Up verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.